

Aus der Abteilung für Unfall-, Hand- und
Wiederherstellungschirurgie der Chirurgischen
Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier

**Prognostische Bedeutung von
Fetuin-A, FGF-23 und Sclerostin für die langfristige
Rehabilitation nach operativer Versorgung einer
osteoporotischen Fraktur des proximalen Femur**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Claas Jasper Steffen
geboren am 01.10.1988 in Preetz

1. Gutachter:
Prof. Dr. Thomas Mittlmeier
Chirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. Harry R. Merk
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und orthoädische Chirurgie, Universitätsmedizin Greifswald
3. Gutachter: Prof. Dr. Holger S. Willenberg
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 26.09.2016

Datum der Verteidigung: 12.07.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung	10
1.1 Osteoporose	10
1.1.1 Zyklischer Umbau des Knochens	10
1.1.2 Pathophysiologie der Osteoporose	12
1.1.3 Diagnosestellung bei Osteoporose	13
1.2 Proximale Femurfraktur	13
1.2.1 Prinzipien der Frakturheilung	14
1.2.2 Rehabilitation nach osteoporotischer Femurfraktur: klinische Parameter und prognostische Marker	15
1.3 Fetuin-A	16
1.3.1 Die Rolle von Fetuin-A im Knochenstoffwechsel und die Bedeutung der systemischen Konzentration bei Osteoporose	17
1.4 Fibroblast Growth Factor-23	19
1.4.1 Endokrine Regulation der Phosphathomöostase	19
1.4.2 Die Bedeutung der FGF-23-Konzentration bei chronischer Nierenerkrankung	20
1.4.3 Die Rolle von FGF-23 im Knochenstoffwechsel und die Bedeutung der systemischen Konzentration für das Frakturrisiko	20
1.5 Sclerostin	21
1.5.1 Regulation der Differenzierung der Osteoblasten und Bedeutung der Sclerostinkonzentration bei Osteoporose	21
2 Ziel der Arbeit	23
3 Patienten und Methoden	24
3.1. Anamnese	24
3.2. Körperliche Untersuchung	24
3.3 Funktionelle Tests	25
3.3.1 Timed up and go Test (TUG)	25
3.3.2 Chair rising Test (CRT)	25

3.3.3	Tandemstand Test (TST)	26
3.3.4	Bestimmung der Handkraft	26
3.4	Klinische Scores	27
3.4.1	Harris Hip Score (HHS)	27
3.4.2	Merle d'Aubigné und Postel Score (MAPS)	27
3.5	Bildgebende Diagnostik	28
3.6	Laboruntersuchungen	28
3.7	Statistische Auswertung und neu eingeführte Variablen	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Fetuin-A und das Outcome der Fraktur	33
4.1.1	Die Fetuin-A-Konzentrationen bei Lebenden und Verstorbenen und die Assoziation mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts	33
4.1.2	Die Fetuin-A-Spiegel der Teilnehmer der Nachuntersuchung	34
4.1.3	Korrelationen zwischen Fetuin-A und den Ergebnissen der Nachuntersuchung	34
4.1.4	Postoperativ bestimmtes Fetuin-A als Prädiktor der <i>körperlichen Leistungsfähigkeit</i> und des <i>Summary Score of Outcome</i>	36
4.2	FGF-23 und das Outcome der Fraktur	37
4.2.1	Die cFGF-23-Konzentrationen bei Lebenden und Verstorbenen und die Assoziation mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts	37
4.2.2	Die cFGF-23-Spiegel der Teilnehmer der Nachuntersuchung	39
4.2.3	Korrelationen zwischen cFGF-23 und den Ergebnissen der Nachuntersuchung	41
4.2.4	Partielle Korrelationsanalyse mit dem Alter und der eGFR als Kontrollvariablen	42
4.3	Sclerostin und das Outcome der Fraktur	42
4.3.1	Sclerostinkonzentrationen der Teilnehmer der Nachuntersuchung	42
4.3.2	Korrelationen zwischen Sclerostin und den Ergebnissen der Nachuntersuchung	43
4.3.3	Der <i>Summary Score of Outcome</i> und die <i>körperliche Leistungsfähigkeit</i> in Abhängigkeit vom Quotienten aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration	43
4.4	Prädiktoren der <i>körperlichen Leistungsfähigkeit</i> und des <i>Summary</i>	

	<i>Score of Outcome</i>	44
5	Diskussion	45
5.1	Die postoperative Fetuin-A-Konzentration als prognostischer Marker der langfristigen funktionellen Rehabilitation	47
5.2	Die Bedeutung der cFGF-23-Konzentration für die funktionelle Rehabilitation und Sclerostin als Verlaufsparemeter	50
5.3	Hohe cFGF-23-Spiegel als Risikofaktor für Mortalität, das Auftreten von Frakturen und einen langen Krankenhausaufenthalt	53
5.4	Grenzen der vorliegenden Arbeit	54
5.5	Fazit und Ausblick	55
6	Zusammenfassung	57
7	Thesen	59
8	Literaturverzeichnis	60
9	Anhang	71
9.1	Harris Hip Score	71
9.2	Merle d'Aubigné und Postel Score	72
9.3	Signifikante Korrelationen zwischen dem <i>Summary Score of Outcome</i> und den Ergebnissen der Nachuntersuchung	74
9.4	Signifikante Korrelationen zwischen der <i>körperlichen Leistungsfähigkeit</i> und den Ergebnissen der Nachuntersuchung	74
10	Danksagung	75
11	Eidesstattliche Erklärung	76
12	Lebenslauf	77

Abkürzungsverzeichnis

1,25-(OH) ₂ D ₃	Dihydroxycholecalciferol
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
CPP	Colloidal Calciprotein Particle
cFGF-23	C-terminales Fragment des Fibroblast Growth Factor-23
CKD	Chronic Kidney Disease
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Chair Rising Test
DVO	Dachverband der Deutschen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e.V.
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FRAX®	WHO Fracture Risk Assessment Tool
HGS	Handgrip Strength
HHS	Harris Hip Score
KHS	Krankenhaus
MAPS	Merle d'Aubigné und Postel Score
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
NPRS	Numeric Pain Rating Scale
OPG	Osteoprotegerin
PCA	Principal Components Analysis
PTH	Parathormon
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-κB
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand
ROM	Range of Motion
SCI	Spinal Cord Injury
SD	Standard Deviation
SDS	Standard Deviation Score
SSO	<i>Summary Score of Outcome</i>
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
TST	Tandemstand Test
TUG	Timed up and go Test

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung des Knochenumbaus	10
Abb. 2:	Hypothetische Rolle der Colloidal Calciprotein Particles	16
Abb. 3:	Darstellung der „Mineralization by Inhibitor Exclusion“	17
Abb. 4:	Regulation der Sekretion des Fibroblast Growth Factor-23	19
Abb. 5:	Rekrutierungsschema	29
Abb. 6:	Die Dauer des Krankenhausaufenthalts als Funktion der postoperativ bestimmten Fetuin-A-Spiegel	33
Abb. 7:	Der <i>Summary Score of Outcome</i> und die <i>körperliche Leistungsfähigkeit</i> als Funktion der Fetuin-A-Konzentration vom fünften postoperativen Tag	35
Abb. 8:	Die absoluten und auf die eGFR normierten perioperativ bestimmten Konzentrationen des cFGF-23	37
Abb. 9:	Die Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit von der präoperativ bestimmten cFGF-23-Konzentration	38
Abb. 10:	Die absoluten und auf die eGFR normierten cFGF-23-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Frakturstatus	39
Abb. 11:	Potenzieller Zusammenhang von postoperativer Fetuin-A-Konzentration, Remineralisation und funktioneller Rehabilitation	48
Abb. 12:	Einfluss mechanischer Belastung und Anzahl der Osteozyten auf die systemische Sclerostinkonzentration	50
Abb. 13:	Einfluss der Knochendichte und der Anzahl der Osteozyten auf das langfristige funktionelle Outcome und die Entwicklung der Sclerostinkonzentration	51

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Therapie operationspflichtiger proximaler Femurfrakturen	13
Tab. 2:	Anthropometrische Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Fraktur	30
Tab. 3:	Demographische und klinische Charakteristika der Studien-Population zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	31
Tab. 4:	Perioperativ bestimmte Fetuin-A-Konzentrationen der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Fraktur	32
Tab. 5:	Signifikante Korrelationen zwischen Fetuin-A und den demographischen Charakteristika bzw. den Ergebnissen der Nachuntersuchung	34
Tab. 6:	Fetuin-A als Prädiktor des <i>Summary Score of Outcome</i> und der <i>körperlichen Leistungsfähigkeit</i>	36
Tab. 7:	Signifikante Korrelationen zwischen cFGF-23 und demographischen Eigenschaften bzw. den Ergebnissen der Nachuntersuchung	40
Tab. 8:	Der <i>Summary Score of Outcome</i> und die <i>körperliche Leistungsfähigkeit</i> in Abhängigkeit vom Quotienten aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmter Sclerostinkonzentration	43

1 Einleitung

1.1 Osteoporose

Das National Institute of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis definiert Osteoporose (Altgriechisch von *ostoun* ‚Knochen‘ und *poros* ‚Pore‘) als eine Störung des Skeletts, die durch verringerte Knochenstärke und damit einhergehend erhöhtes Frakturrisiko gekennzeichnet ist. Die Knochenstärke wird hauptsächlich durch das Zusammenspiel von Knochengewebe und dem eingelagerten Calciumphosphat (Mikroarchitektur) bedingt (Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention et al. 2001).

Im Jahr 2013 waren in Deutschland 6,3 Millionen Menschen von Osteoporose betroffen (Hadji et al. 2013). Dabei handelt es sich hauptsächlich um postmenopausale Frauen und Männer in fortgeschrittenem Lebensalter (DVO 2014). Die direkten Kosten für die Behandlung der Osteoporose betrugen 2003 5,4 Milliarden Euro (Haussler et al. 2007). Während der Anteil über 60-jähriger in Deutschland 1950 noch ca. 15% (10,4 Millionen) betrug, lag er 2014 bereits bei 27% (21,9 Millionen) und für 2030 wird ein Anstieg auf etwa 35% (27,9 Millionen) erwartet (Statistisches Bundesamt 2016). Durch den demographischen Wandel sind in Zukunft steigende Prävalenz, zunehmende direkte Kosten sowie zunehmende volkswirtschaftliche Belastung durch die Erkrankung zu erwarten (Bleibler et al. 2013).

1.1.1 Zyklischer Umbau des Knochens

Bei Erwachsenen befindet sich der gesunde Knochen in ständigem Umbau (Abb. 1). An diesem als Remodeling bezeichneten Prozess sind Zellen mesenchymalen Ursprungs (Osteoblasten), sowie Zellen aus der hämatopoetischen Zellreihe (Osteoklasten) beteiligt.

Das Remodeling kann in vier Phasen gegliedert werden. Aktivierte hämatopoetische Stammzellen fusionieren und differenzieren zu multinukleären Osteoklasten. Die Aktivierung wird u.a. durch den Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) initiiert. Für die terminale Differenzierung ist die Interaktion mit Osteoblasten erforderlich. Diese Interaktion erfolgt über das RANK-RANKL-System, wobei der von unreifen Osteoklasten exprimierte Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK) an den von Osteoblasten exprimierten RANKL-Liganden (RANKL) bindet. Gleichzeitig verhindert das von Osteoblasten sezernierte Osteoprotegerin (OPG) die RANK/RANKL-Interaktion und inhibiert somit die termi-

nale Differenzierung der Osteoklasten (Suda et al. 1999, Kearns et al. 2008). Aktivierte Osteoklasten resorbieren Knochensubstanz, indem sie an ihrer apikalen Membran ein saures Milieu erzeugen, um Hydroxylapatit zu lösen. Die organische Knochenmatrix wird enzymatisch abgebaut.

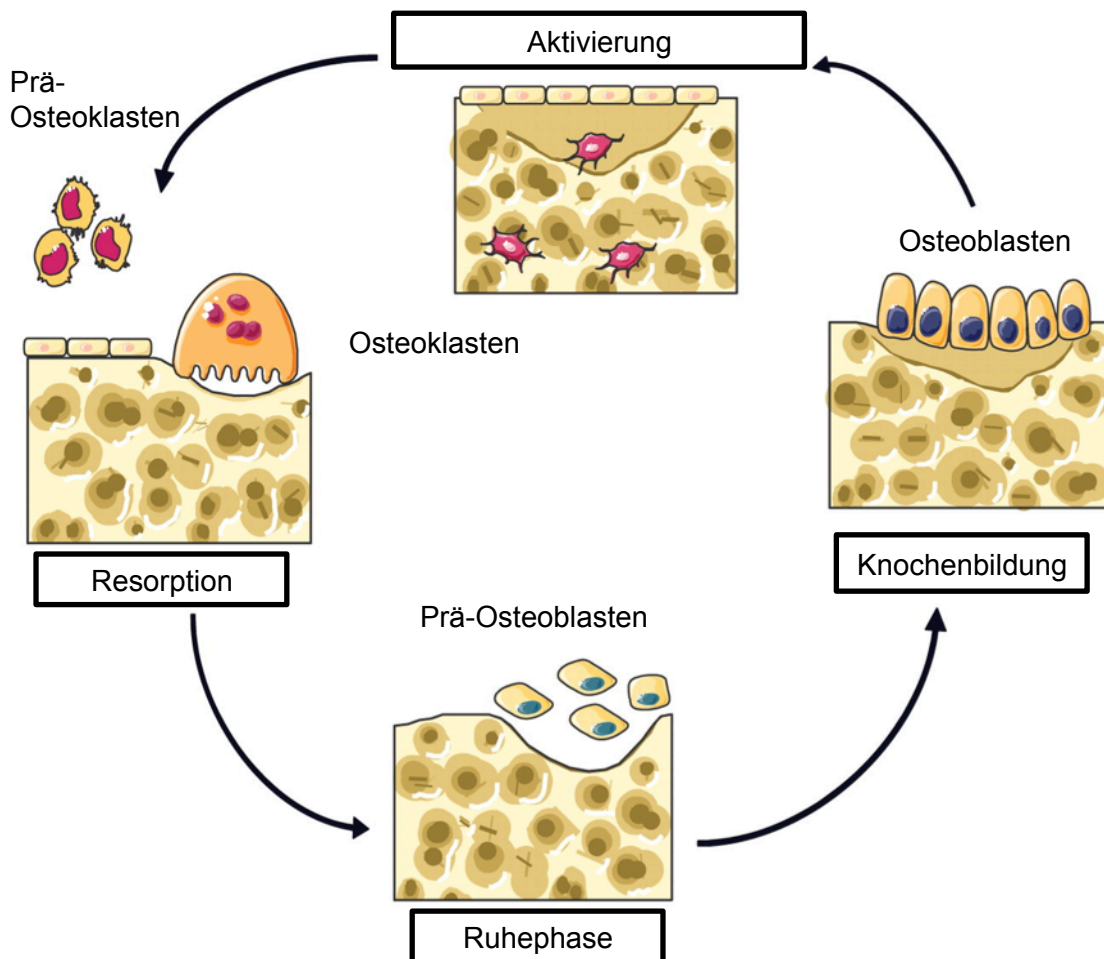


Abb. 1: Schematische Darstellung des Knochenumbaus

Hämatopoetische Vorläuferzellen fusionieren und differenzieren zu multinukleären Osteoklasten, welche die Knochensubstanz resorbieren und daraufhin in Apoptose gehen. In der anschließenden Ruhephase wird die Resorptionslakune von mononukleären Zellen (u.a. Prä-Osteoblasten) besiedelt. Osteoblasten sezernieren die organische Knochenmatrix, die in einem zweiten Schritt mineralisiert. Modifiziert nach Brandi (2009).

Nach Resorption der Knochenmatrix kommt es zur Apoptose der Osteoklasten und in der jetzt beginnenden Ruhephase besiedeln Prä-Osteoblasten und Osteoblasten die Resorptionslakune. In der anschließenden Phase der Knochenbildung erzeugen sie zunächst die hauptsächlich aus Kollagen-Typ-I bestehende Extrazellulärmatrix, die in einem zweiten Schritt bei ausreichend hohen Konzentrationen von Calcium und Phosphat mineralisiert (Brandi 2009).

Während der Knochenbildung werden einige Osteoblasten von der Knochenmatrix ummauert und differenzieren zu Osteozyten. Diese Zellen sind über Dendriten miteinander verbunden und dienen als Mechanorezeptoren. Durch die Sekretion des Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) und Sclerostins sind sie auch an der Regulation des Knochenumbaus beteiligt (Bonewald 2011).

1.1.2 Pathophysiologie der Osteoporose

Bei der Osteoporose übersteigt die Knochenresorption die Knochenneubildung. Sowohl Störungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel als auch endokrine Veränderungen sind für das gestörte Gleichgewicht verantwortlich. Hier sind Calcitriol, Parathormon (PTH), FGF-23 aber auch Östradiol zu nennen (Raisz 2005, Sandhu et al. 2011). Auf zellulärer Ebene verschiebt sich das Verhältnis von RANKL und OPG zu Gunsten von RANKL, d.h. es findet eine vermehrte Aktivierung der Osteoklasten statt (Kearns et al. 2008).

Nach der Ätiologie kann prinzipiell zwischen primärer und sekundärer Osteoporose unterschieden werden. Letztere ist Folge einer Grunderkrankung (u.a. Malabsorption, Hyperparathyreodismus, Hyperthyreose, iatrogenem und nicht-iatrogenem Hyperkortisolismus, Hypogonadismus, rheumatoider Arthritis, Alkoholismus, chronischer Niereninsuffizienz und COPD) oder eine Nebenwirkung von Medikamenten (Hofbauer et al. 2010).

Bei der primären Osteoporose sind alters- und gegebenenfalls auch lebensstilabhängige Prozesse ursächlich für die zellulären und hormonellen Veränderungen. Dabei spielt auch geringe körperliche Aktivität im Alter eine Rolle, da reduzierte mechanische Belastung des Skeletts zu adaptiven Prozessen führt, die vermehrten Knochenabbau und verminderte Knochenbildung zur Folge haben (Bolam et al. 2013).

1.1.3 Diagnosestellung bei Osteoporose

Die Diagnose „Osteoporose“ wird in Deutschland anhand der Kriterien der Konsensuskonferenz der World Health Organisation von 1994 gestellt. Diese beruhen auf der durch Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) bestimmten Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) im Oberschenkelhals und der Lendenwirbelsäule. Dabei werden die Ergebnisse auf die bei jungen (30 Jahre), gesunden Erwachsenen des gleichen Geschlechts gemessene Knochendichte bezogen und als Vielfache der Standardabweichung (T-Score) angegeben. Bei einem Wert von -1 bis -2,5 wird eine Osteopenie und ab einen Wert von weniger als -2,5 eine Osteoporose diagnostiziert. Liegt zusätzlich eine Fraktur vor, spricht man von manifester Osteoporose. Diese Definition gilt für Männer und Frauen, die älter als 50 Jahre sind (Kanis et al. 1994).

Obwohl die Osteodensitometrie mithilfe der DXA als Standard für die Diagnostik der Osteoporose gilt, werden die Kosten dafür in Deutschland erst bei einer Fraktur nach inadäquatem Trauma oder vor Beginn einer medikamentösen Therapie von den gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013). Zudem haben etwa 50% der Patienten mit hüftgelenksnaher Femurfraktur nach Niedrigsanztrauma eine normale BMD (Wainwright et al. 2005). Die National Bone Health Reliance Working Group, eine US-amerikanische Gruppe aus 17 Ärzten und Wissenschaftlern, hat daher in einem Positionspapier vorgeschlagen, die Diagnosekriterien zu erweitern. Diese Erweiterung impliziert, dass eine proximale Femurfraktur nach einem Bagatelltrauma unabhängig von der BMD für die Diagnose einer Osteoporose ausreichend ist. Darüberhinaus soll das Auftreten weiterer Frakturtypen (Wirbelkörper-, distale Radius-, Becken- und proximale Humerusfraktur) nach Niedrigsanztrauma und bestehender Osteopenie sowie ein erhöhtes Frakturrisiko basierend auf dem FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool) zur Diagnosestellung ausreichen (Siris et al. 2014).

1.2 Proximale Femurfraktur

Bis zum Auftreten von Frakturen verläuft die Osteoporose klinisch asymptomatisch. Fast eine von zwei Frauen bzw. einer von fünf Männern über 50 erleidet bis zu seinem Lebensende eine osteoporotische Fraktur (Glaser et al. 1997, Sambrook et al. 2006). Die meisten Frakturtypen sind mit niedriger BMD assoziiert. Historisch bedingt werden jedoch nur Wirbelkörperfrakturen sowie Hume-

rus-, Radius- und proximale Femurfrakturen nach einem Bagateltrauma (z.B. Sturz aus Standhöhe) als osteoporotische Frakturen bezeichnet (Lorentzon et al. 2015). Letztere werden dem Frakturverlauf entsprechend als Femurkopffrakturen, Schenkelhalsfrakturen, pertrochantäre Femurfrakturen und subtrochantäre Femurfrakturen kategorisiert. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf pertrochantäre Femurfrakturen und Schenkelhalsfrakturen.

Die Inzidenz proximaler Femurfrakturen in Deutschland lag 2010 bei etwa 128.000 (Icks et al. 2013). Bei proximalen Femurfrakturen wird eine frühzeitige operative Versorgung (Tab. 1) mit dem Ziel einer sofortigen belastungsstabilen Situation angestrebt, um das Risiko von Komplikationen (z.B. Femurkopfnekrose, Pneumonie) zu reduzieren (Bäßgen et al. 2013, Carpintero et al. 2014).

Tab. 1: Therapie operationspflichtiger proximaler Femurfrakturen

	Therapie
Schenkelhalsfraktur	
Junger Patient	Zugschraubenosteosynthese; alternativ: dynamische Hüftschraube, winkelstabile dynamische Schraubenosteosynthese (z.B. Targon® FN)
Alter Patient	Endoprothese (Duokopfprothese oder Hüft-Totalendoprothese)
Pertrochantäre Femurfraktur	Proximaler Femurnagel, dynamische Hüftschraube

Proximale Femurfrakturen sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Im ersten Jahr nach der Fraktur versterben je nach betrachteter Population 16 bis 36% der Patienten und auch in den darauf folgenden Jahren bleibt die Mortalität hoch (Miyamoto et al. 2008, Sattui et al. 2014). Viele Patienten erlangen ihre volle körperliche Funktion nicht zurück und sind langfristig in den Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt (Marottoli et al. 1992, Hochberg et al. 1998).

1.2.1 Prinzipien der Frakturheilung

Prinzipiell kann zwischen direkter und indirekter Frakturheilung unterschieden werden. Bei einem Abstand von weniger als 1 mm zwischen den Frakturenden und Kompression des Frakturspalts, kommt es ohne die Bildung eines knorpeligen Kallus zur direkten knöchernen Überbrückung. Dieser Prozess wird als direkte Frakturheilung bezeichnet und tritt nur bei idealer, stabiler Wiederherstel-

lung der anatomischen Knochenstruktur auf (z.B. Fissur oder Plattenosteosynthese mit Kompression).

Die meisten Frakturen (z.B. auch bei osteosynthetischer Versorgung durch Marknagelung) heilen jedoch indirekt. Dieser Prozess wird in mehrere sich überlappende Phasen eingeteilt. Direkt nach der Fraktur bildet sich ein Hämatom im Frakturspalt und es beginnt die Entzündungsphase (1-2 Wochen). Darauf folgt die Granulationsphase (4-6 Wochen). Dabei wird durch endochondrale Ossifikation ein knorpeliger Kallus gebildet, welcher den Frakturspalt überbrückt und in den folgenden 3-4 Monaten mineralisiert (Kallushärtung). Während des Remodelings (6-24 Monate) wird der harte Kallus umgebaut und die normale Architektur des Knochens wieder hergestellt (Deschaseaux et al. 2009).

1.2.2 Rehabilitation nach osteoporotischer Femurfraktur: klinische Parameter und prognostische Marker

Generell kann das Ergebnis der Frakturheilung und der weitere Krankheitsverlauf (Outcome/Rehabilitation) anhand verschiedener Kriterien beurteilt werden. Hier sind zunächst das Auftreten weiterer osteoporotischer Frakturen als Zeichen der voranschreitenden Grunderkrankung sowie die Mortalität zu nennen. Darüberhinaus verwenden einige Studien die Dauer des Krankenhausaufenthalts als Surrogatparameter für das kurzfristige Outcome (Kristensen et al. 2014, Mangram et al. 2014, Neuman et al. 2014).

Klinische Zeichen einer erfolgreichen Frakturheilung sind Schmerzlosigkeit, Beweglichkeit im betroffenen Hüftgelenk, gute körperliche Funktion und Mobilität. In der bildgebenden Diagnostik gilt ein vollständig überbrückter Frakturspalt als günstiges Zeichen. Es existiert eine Vielzahl an „Hüft-Scores“ (z.B. Harris Hip Score, Merle d'Aubigé und Postel Score), um die Befunde zusammenzufassen und zu quantifizieren. Die meisten der etablierten Scores beinhalten die Komponenten Schmerz, Beweglichkeit im Hüftgelenk und körperliche Funktion (Bryant et al. 1993). Allerdings schließen sie weder den weiteren Verlauf (z.B. neue Frakturen) noch spezifische klinische Tests ein. Stattdessen haben viele Scores durch die starke Gewichtung der Komponente Schmerz einen hohen subjektiven Anteil.

Prognostische Faktoren dienen dazu, Patienten mit einem wahrscheinlich ungünstigen Krankheitsverlauf zu identifizieren und rechtzeitig präventive Maßnahmen einzuleiten. Zu den präoperativen Parametern, die mit einem schlechten Outcome assoziiert sind, zählen u.a. fortgeschrittenes Alter, Multimorbidität,

Unterernährung und eingeschränkte körperliche Funktion (O'Daly et al. 2010, Roth et al. 2010). Auch die Eignung biochemischer Marker für die Beurteilung der Prognose wird diskutiert. Patienten mit niedrigen perioperativen Albumin- und hohen Kreatinin- und Lactatspiegeln weisen eine höhere Mortalität als Patienten mit normwertigen perioperativen Befunden auf (Mosfeldt et al. 2012, Venkatesan et al. 2015). Ob darüberhinaus die perioperativen Konzentrationen von Biomarkern des Knochenstoffwechsels prognostische Bedeutung haben, ist bisher unzureichend erforscht.

1.3 Fetuin-A

Fetuin-A ist ein 48 kDa großes Glykoprotein, das nach der Geburt hauptsächlich in der Leber gebildet wird (Price et al. 2009). Das multifunktionelle Protein dient u.a. als Proteaseinhibitor (z.B. Trypsin), hemmt den Transforming Growth Factor- β (TGF- β) sowie den Insulinrezeptor und agiert als negatives akute-Phase-Protein (Galembeck et al. 1974, Lebreton et al. 1979, Srinivas et al. 1993, Swallow et al. 2004).

Fettakkumulation in der Leber geht mit hohen Fetuin-A-Spiegeln einher, während man bei alkoholisch bedingter Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom und primär biliärer Zirrhose niedrige systemische Konzentrationen vorfindet (Mori et al. 2011). Nach epidemiologischen Studien besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Fetuin-A-Konzentration und dem Risiko, einen akuten Myokardinfarkt und/oder einen Schlaganfall zu erleiden. Bei Frauen besteht zudem eine Assoziation mit Diabetes mellitus Typ-II (Weikert et al. 2008, Laughlin et al. 2013). Mehrere Studien berichteten von einem positiven Zusammenhang zwischen der systemischen Fetuin-A-Konzentration und dem Body Mass Index (BMI) (Xu et al. 2011, Laughlin et al. 2013).

Bei Fetuin-A-Knockout-Mäusen führt eine mit Calcium, Phosphat und Vitamin-D angereicherte Diät zur Mineralisation des Weichteilgewebes (Schäfer et al. 2003). Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurde eine negative Assoziation zwischen der systemischen Fetuin-A-Konzentration und dem Grad der Gefäßverkalkung beschrieben (Schäfer et al. 2003, Stenvinkel et al. 2005). Darüberhinaus sind niedrige Fetuin-A-Spiegel bei Dialysepatienten mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert (Ketteler et al. 2003, Hermans et al. 2007). Aufgrund dieser Beobachtungen wird Fetuin-A als systemischer Inhibitor der ektopen Mineralisation angesehen.

1.3.1 Die Rolle von Fetuin-A im Knochenstoffwechsel und die Bedeutung der systemischen Konzentration bei Osteoporose

Einerseits hemmt Fetuin-A die ektope Mineralisation, andererseits findet man in Geweben mit hohem Mineralgehalt (Knochen und Zähne) hohe Fetuin-A-Konzentrationen (Triffitt et al. 1976).

Dieses Paradoxon lässt sich durch das Modell der „Mineralization by Inhibitor Exclusion“ erklären (Price et al. 2009). Die Mineralisation des Knochens findet während des Remodelings innerhalb der aus Kollagen-Typ-I bestehenden Knochenmatrix statt. Fetuin-A komplexiert Calcium-Phosphat-Nanokristalle, die z.B. bei der Knochenresorption anfallen, und verhindert so die Bildung bzw. Ablagerung von unlöslichen Calciumphosphaten und Apatit in den Gefäßen. Gleichzeitig gelangen die so gebundenen Mineral-Ionen in Form von Colloidal Calciprotein Particles (CPPs) an die Orte der orthotopen Mineralisierung (Abb. 2) (Jahnen-Dechent et al. 2008).

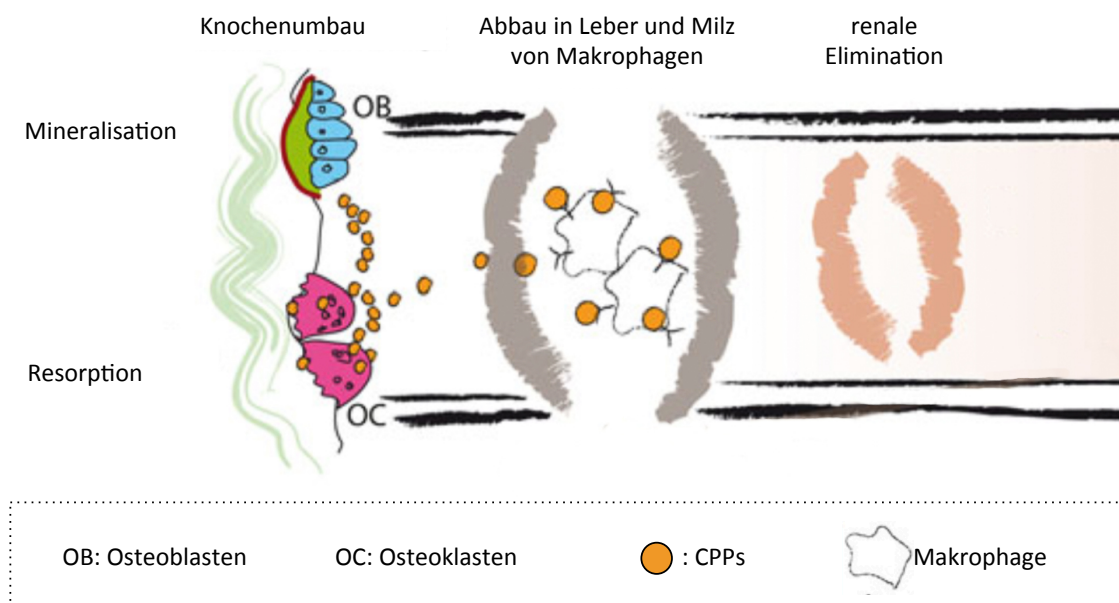


Abb. 2: Hypothetische Rolle der Colloidal Calciprotein Particles

Bei der Knochenresorption anfallende Calcium- und Phosphationen werden durch Fetuin-A in CPPs gebunden. Die CPPs stellen Calcium und Phosphat an Orten orthotoper Mineralisation bereit. Sie werden in Leber und Milz von Makrophagen abgebaut. Überschüssiges Calcium und Phosphat wird renal eliminiert. Modifiziert nach Brylka et al. (2013).

Das an diesem Ort vorhandene Netz aus Kollagen-Typ-I-Fibrillen ist für Proteine mit einem molekularen Gewicht von mehr als ca. 40 kDa nicht zugänglich, während die von Fetuin-A in den CPPs transportierten Ionen in das Netzwerk eindringen und es mineralisieren können (Abb. 3) (Toroian et al. 2007, Price et al. 2009).

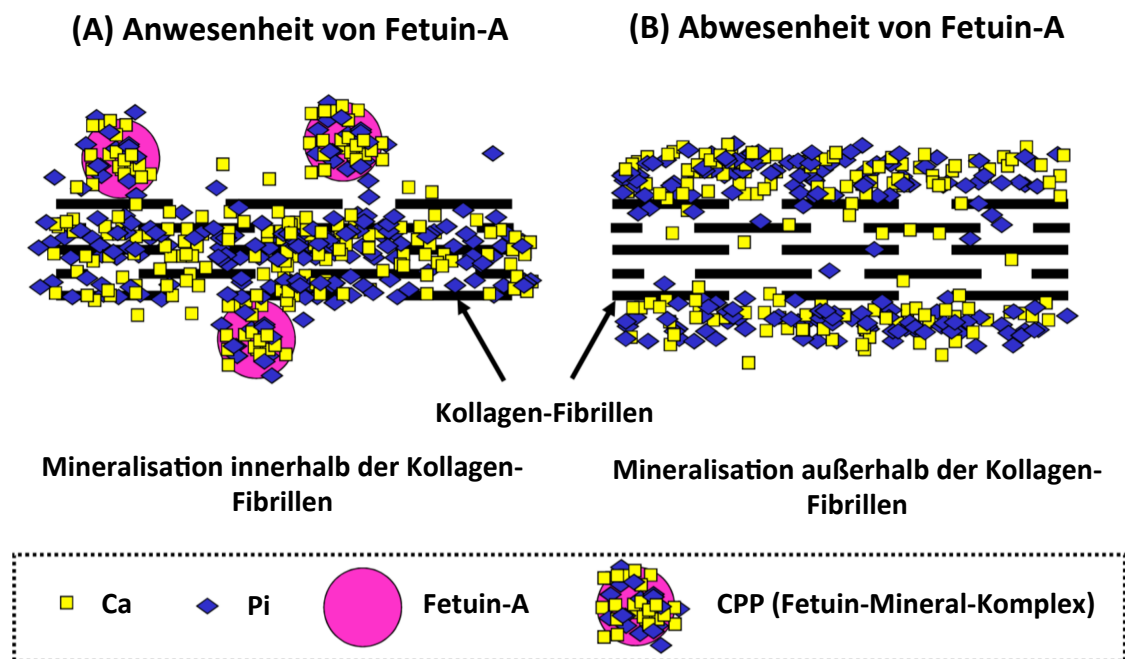


Abb. 3: Darstellung der „Mineralization by Inhibitor Exclusion“

In Anwesenheit von Fetuin-A mineralisiert die Kollagenmatrix, in Abwesenheit des Proteins kommt es zur Mineralisation außerhalb der Kollagen-Fibrillen. Modifiziert nach Mori et al. (2011).

Übereinstimmend mit diesem Modell, dass auf der Basis von in-vitro Untersuchungen mit demineralisierten Knochen entwickelt wurde, berichteten zwei Querschnittsstudien von einer positiven Assoziation zwischen der systemischen Konzentration von Fetuin-A und der BMD bei älteren Frauen (Ix et al. 2009, Chailurkit et al. 2011).

1.4 Fibroblast Growth Factor-23

FGF-23 ist ein 251 Aminosäuren langes Glykoprotein, das hauptsächlich von Osteozyten und Osteoblasten gebildet wird (Yoshiko et al. 2007, Penido et al. 2012). Es zählt zur Familie der Fibroblast Growth Factors, die 23 (Maus) bzw. 22 Mitglieder (Mensch) umfasst. Die Mehrzahl der FGFs sind parakrin wirksame Wachstumsfaktoren, während FGF-15 (nur bei der Maus), FGF-19, FGF-21 und FGF-23 endokrin wirksam sind. Alle FGFs benötigen neben der Bindung an einen der vier FGF-Rezeptoren zusätzlich die Interaktion mit einem spezifischen Korezeptor. Das Protein Klotho, welches sowohl in einer löslichen als auch in einer membranständigen Form vorkommt, ist der spezifische Korezeptor von FGF-23 (Kuro-o 2008). FGF-23 hat nur in Organen, in denen membranständiges Klotho vorkommt (Niere, Nebenschilddrüse und Hypophyse), eine physiologische Wirkung (Urakawa et al. 2006).

1.4.1 Endokrine Regulation der Phosphathomöostase

Phosphationen sind für den Zellstoffwechsel (als Bestandteil von ATP), die Regulation der Kinaseaktivität, die Sicherung der Zellintegrität (als Teil von biologischen Membranen) und als Puffer im Säure-Base-Haushalt von essentieller Bedeutung. Neben Calcium sind sie zudem als wichtigste mineralische Komponente entscheidend für die Stabilität der Knochen. Die Konzentrationen von Calcium- und Phosphationen werden durch die von Calcitriol, PTH und FGF-23 gebildeten Regelkreise in engen Grenzen konstant gehalten. Beide Ionen werden mit der Nahrung aufgenommen, enteral resorbiert und über den Stuhl und den Urin ausgeschieden. Zusätzlich dient der Knochen als aktiver Speicher und Puffer, indem er in großem Umfang Calcium- und Phosphationen einlagert und bei Bedarf schnell freisetzen kann (Penido et al. 2012).

FGF-23 hemmt die Expression der Typ-IIa und Typ-IIc Natrium-Phosphat-Cotransporter in den proximalen Tubuli. Das führt zu verminderter Phosphatrückresorption, Phosphaturie und senkt die systemische Phosphatkonzentration. Durch Inhibition der Expression der renalen 1- α -Hydroxylase (CYP27B1) und Stimulation der Expression der 24-Hydroxylase (CYP24A1) senkt es die Konzentration von Dihydroxycholecalciferol (1,25-(OH) $_2$ D $_3$). Darüberhinaus hemmt FGF-23 die Expression von PTH. Im Sinne eines Regelkreises stimuliert 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ die Bildung von FGF-23. Zudem fördert enterale Phosphataufnahme

die FGF-23-Sekretion. PTH stimuliert sowohl direkt als auch indirekt über 1,25-(OH)₂D₃ die Sekretion von FGF-23 (Wolf 2012).

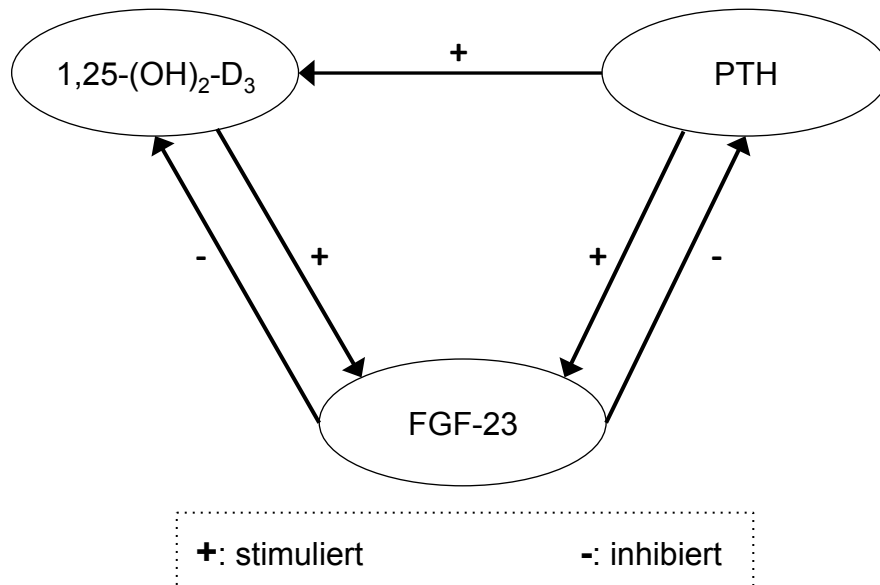


Abb. 4: Regulation der Sekretion des Fibroblast Growth Factor-23

1-25-(OH)-D₃ steigert die intestinale Phosphatresorption, während das Parathormon und der FGF-23 die tubuläre Rückresorption von Phosphat hemmen und so die systemische Konzentration senken.

1.4.2 Die Bedeutung der FGF-23-Konzentration bei chronischer Nierenerkrankung

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) weisen signifikant höhere FGF-23-Konzentrationen als gesunde Kontrollen auf und hohe FGF-23-Spiegel sind bei diesen Patienten ein unabhängiger Prädiktor für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität (Gutierrez et al. 2008, van Husen et al. 2010, Wolf 2012).

1.4.3 Die Rolle von FGF-23 im Knochenstoffwechsel und die Bedeutung der systemischen Konzentration für das Frakturrisiko

Da FGF-23 hauptsächlich von Osteozyten und Osteoblasten gebildet wird und an der Regulation des Phosphathaushalts beteiligt ist, liegt eine Wirkung des Hormons auf den Knochenstoffwechsel nahe.

Onkogene Osteomalazie, X-chromosomale Hypophosphatämie und autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis sind seltene Erkrankungen, die mit deutlich erhöhten FGF-23-Spiegeln und gestörter Knochenmineralisation einhergehen (Liu et al. 2007). Vermutlich beeinflusst FGF-23 sowohl durch Regulation der Phosphatspiegel als auch durch direkte Wirkung auf Osteoblasten den Knochenstoffwechsel (Wang et al. 2008).

Übereinstimmend mit diesen Beobachtungen wurde von Mirza et al. in einer prospektiven Studie eine positive Assoziation zwischen der einmalig bestimmten systemischen Konzentrationen von FGF-23 und dem Frakturrisiko bei Männern beschrieben (Mirza et al. 2011).

1.5 Sclerostin

Sclerostin ist ein Glykoprotein, das bei Erwachsenen fast ausschließlich von Osteozyten gebildet wird (Poole et al. 2005). Zwei seltene autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten, die Sklerostose und das Van-Buchem-Syndrom, sind mit dem Funktionsverlust von Sclerostin assoziiert. Beide Erkrankungen gehen mit verstärkter Bildung von gesundem Lamellenknochen einher (Balemans et al. 2001, Loots et al. 2005). Bei Sclerostin-Knockout-Mäusen wurden ähnliche Beobachtungen gemacht und daraus gefolgert, dass Sclerostin ein Inhibitor der Knochenbildung ist (Li et al. 2008).

1.5.1 Regulation der Differenzierung der Osteoblasten und Bedeutung der Sclerostinkonzentration bei Osteoporose

Sclerostin hemmt den Wnt-Signalweg. Dieser Signalweg wird in vielen verschiedenen embryonalen und adulten Geweben exprimiert. In Osteoblasten und Osteoblasten-Vorläufern steuert er die Expression von Genen, die für die Differenzierung der Zellen und die Bildung von Osteoprotegerin verantwortlich sind (Glass et al. 2005, Baron et al. 2012).

Bei osteoporotischen Patienten beeinflussen zwei grundlegende Mechanismen die Höhe der Sclerostinspiegel. Zum einen wird die Sclerostinsekretion über die mechanische Belastung der Knochen reguliert und geringe körperliche Aktivität geht bei Menschen mit hohen systemischen Sclerostinkonzentrationen einher (Gaudio et al. 2010, Spatz et al. 2012).

Andererseits berichteten mehrere Studien von einer positiven Assoziation zwischen der systemischen Sclerostinkonzentration und der Knochendichte. Da mit

Abnahme der Knochendichte auch die Anzahl der Osteozyten sinkt, schlossen die Autoren, dass die Sclerostinkonzentration bei osteoporotischen Patienten die Zahl der Osteozyten repräsentiert (Ardawi et al. 2012, Szulc et al. 2013, Amrein et al. 2014).

Sclerostin-Antagonisten stellen einen relativ neuen Ansatz der Therapie der Osteoporose dar. Es wurden bereits zwei Sclerostin-Antikörper (Romosozumab und Blosozumab) in Phase-I Studien sowie in Phase-II Studien bei älteren Frauen mit postmenopausaler Osteoporose getestet. Beide Präparate zeigten eine starke osteoanabole Wirkung (McClung et al. 2014, Recker et al. 2015).

2 Ziel der Arbeit

Osteoporotische Frakturen des proximalen Femur sind mit hoher postoperativer Mortalität und langfristig mit Morbidität und eingeschränkter körperlicher Funktion assoziiert. Perioperative prognostische Faktoren sind wichtig, um Patienten mit hohem Risiko für einen wahrscheinlich ungünstigen Krankheitsverlauf rechtzeitig zu identifizieren und präventive Maßnahmen einzuleiten. In vorangegangenen Studien wurde bereits die prognostische Bedeutung einiger präoperativer Parameter (z.B. Alter, Ernährungsstatus, Anzahl der Komorbiditäten) untersucht. Hierbei wurde das Outcome der Fraktur meist anhand der postoperativen Mortalität beurteilt. Nur wenige Studien evaluierten die langfristige funktionelle Rehabilitation. Darüberhinaus liegen bisher nur wenige Daten über die prognostische Relevanz perioperativ bestimmter Biomarker des Knochenstoffwechsels (z.B. Fetuin-A, FGF-23 und Sclerostin) vor.

In einer vorangegangenen Arbeit wurden Patienten mit operationspflichtiger Oberschenkelhalsfraktur und/oder pertrochanterer Femurfraktur auf freiwilliger Basis registriert. Im Rahmen dieser Studie wurden anamnestische und klinische Daten erhoben (Anthropometrische Charakteristika, Dauer des Krankenhausaufenthalts) und zudem direkt präoperativ sowie im postoperativen Verlauf die Konzentrationen von Fetuin-A, FGF-23 und Sclerostin im Blut bestimmt.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, das langfristige Outcome der registrierten Patienten im Rahmen einer Nachuntersuchung zu evaluieren. Dazu sollen mithilfe von Anamnese, körperlicher Untersuchung, funktionellen Tests und bildgebender Diagnostik geeignete Parameter zur Beurteilung des Outcomes und insbesondere der funktionellen Rehabilitation identifiziert werden. Anhand dieser Parameter soll untersucht werden, ob die perioperativ bestimmten Fetuin-A-, FGF-23- und Sclerostinkonzentrationen mit dem Outcome der Fraktur assoziiert sind und ob sich eines dieser Proteine perspektivisch als prognostischer Marker eignet.

3 Patienten und Methoden

Zwischen April 2010 und Juni 2011 wurden auf freiwilliger Basis alle Patienten registriert, die mit einer Oberschenkelhalsfraktur und/oder einer pertrochantären Femurfraktur nach einem Niedrigrasanztrauma in der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock operativ versorgt wurden. Sofern keine pathologische Fraktur bei maligner Grunderkrankung und keine dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bestand und/oder keine Antiöstrogene/Antiandrogene Therapie in den letzten zwölf Monaten vor dem Ereignis durchgeführt wurde, wurden die Patienten zwei Jahre nach der Fraktur ($23,7 \pm 3,4$ Monate) zu einer Nachuntersuchung eingeladen.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock angezeigt (Kennziffer: A2009/63). Alle Teilnehmer wurden im Vorfeld über den Ablauf und die Risiken der einzelnen Untersuchungen aufgeklärt und willigten schriftlich in diese ein. Für die radiologische Untersuchung lag eine Genehmigung des Bundesamts für Strahlenschutz vor. Die Patienten wurden über die Befunde der Nachuntersuchung informiert.

3.1 Anamnese

Die Patienten brachten zur Nachuntersuchung einen aktuellen Medikamentenplan mit. Vorerkrankungen, stationäre Krankenhausaufenthalte sowie Angaben zu Alkohol- und Nikotinkonsum wurden erfragt. Besonderes Augenmerk galt der Art und Anzahl neu aufgetretener Frakturen.

Die Schmerzanamnese konzentrierte sich auf die zuvor operierte Hüfte bzw. Leiste/Oberschenkel und fand unter Zuhilfenahme der Numeric Pain Rating Scale (NPRS) statt. Diese bildet den angegebenen Schmerz als Wert auf einer Skala von 0 (schmerzfrei) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) ab. Bei Angabe unterschiedlicher Intensität wurde der stärkste Wert notiert.

Zusätzlich wurde die maximale Gehstrecke ohne Pause und unabhängig vom Einsatz einer Gehhilfe eruiert.

3.2 Körperliche Untersuchung

Größe und Gewicht wurden bestimmt und der Body Mass Index (BMI) berechnet. Mit Hilfe alters- und geschlechtsspezifischer Angaben des Mikrozensus

2009 wurden für jeden Teilnehmer die individuellen Standardabweichungen (Standard Deviation Scores, SDS) ermittelt (Statistisches Bundesamt 2009). Nach der Neutral-Null-Methode wurden Flexion, Extension, Außenrotation, Innenrotation, Abduktion und Adduktion im betroffenen Hüftgelenk gemessen und der Gesamtbewegungsumfang (Range of Motion, ROM) berechnet.

3.3 Funktionelle Tests

3.3.1 Timed up and go Test (TUG)

Der Timed up and go Test wurde 1991 zum ersten Mal als einfach durchzuführender Test für die Diagnose von Mobilitätsstörungen beschrieben (Podsiadlo et al. 1991). Man benötigt dafür einen Stuhl mit Armlehne, eine Streckenmarkierung im Abstand von 3,0 m zum Stuhl und eine Stoppuhr. Die Versuchsperson sitzt aufrecht auf einem Stuhl.

Die Aufforderung ist:

„Stehen Sie aus diesem Stuhl auf, gehen Sie drei Meter bis zur Markierung, drehen Sie sich um und setzen Sie sich wieder genauso hin! Üblicherweise im Alltag verwendete Gehhilfen dürfen benutzt werden. Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen“ (DVO 2014).

Es wurde darauf geachtet, dass die Gehstrecke frei von Hindernissen war. Der Test wurde jeweils einmal durchgeführt, um den Einfluss von Training oder Erschöpfung zu vermeiden. Die Bewertung orientierte sich an der Empfehlung des DVO:

exzellentes Ergebnis	≤10 Sekunden
gutes Ergebnis	11-29 Sekunden
mittleren Ergebnis	≥30 Sekunden
schlechtes Ergebnis	Durchführung nicht möglich

3.3.2 Chair rising Test (CRT)

Der Chair rising Test dient der Einschätzung der Kraft der unteren Extremität (Iwamoto et al. 2014). Man benötigt für diesen Test einen Stuhl ohne Armlehne und eine Stoppuhr. Die Person sitzt aufrecht auf dem Stuhl.

Die Aufforderung ist:

„Stehen Sie bitte fünfmal hintereinander so schnell Sie können ganz auf, die Beine sollen gestreckt sein! Sie sollen die Arme nicht zur Hilfe nehmen!“ Wenn

aus Sicherheitsgründen vertretbar: „Bitte kreuzen Sie die Arme vor der Brust! Ich werde die Zeit messen, die sie dafür brauchen (DVO 2014).“

Der Test wurde einmal (5x Aufstehen und Hinsetzen) durchgeführt und dieses Ergebnis wurde gewertet. Die Bewertung orientierte sich an der Leitlinie des DVO:

gutes Ergebnis	≤10 Sekunden
mittleres Ergebnis	>10 Sekunden
schlechtes Ergebnis	Durchführung nicht möglich

3.3.3 Tandemstand Test (TST)

Der Tandemstand Test dient der Beurteilung des Gleichgewichts (Guralnik et al. 1994). Für diesen Test benötigt man eine gerade Linie auf dem Fußboden und eine Stoppuhr. Die Versuchsperson steht aufrecht.

Die Aufforderung ist:

„Setzen Sie beide Füße genau hintereinander auf eine gerade Linie, die Ferse des vorderen Fußes genau vor die Fußspitze des hinteren. Fühlen Sie sich dabei unsicher, so suchen Sie bitte stabilen seitlichen Halt. Ich werde die Zeit messen, wie lange Sie so stehen können (DVO 2014).“

Hatte der Patient Schwierigkeiten in die für den Test notwendige Position zu kommen, wurde ihm dabei geholfen. Sobald er in der entsprechenden Position war, wurde mit der Messung der Zeit begonnen und der Patient durfte sich nicht mehr festhalten. Wenn der Patient sich festhalten musste oder einen Fuß umsetzte wurde die Zeit an dieser Stelle gestoppt. Der Test wurde nach höchstens 20 Sekunden beendet, er wurde nur einmal durchgeführt und dieses Ergebnis gewertet. Die Bewertung orientierte sich an der Empfehlung des DVO:

gutes Ergebnis	≥10 Sekunden
mittleres Ergebnis	<10 Sekunden
schlechtes Ergebnis	Durchführung nicht möglich

3.3.4 Bestimmung der Handkraft

Die Handkraft (Handgrip Strength, HGS) korreliert mit der Muskelmasse und ist ein Indikator allgemeiner körperlicher Kraft und Gesundheit (Bohannon 2015). Mit einem Jamar Hand-Dynamometer (Typ G200 Biometrics Ltd., Newport,

Großbritannien) wurde die Greifkraft gemessen. Die Untersuchung wurde jeweils zweimal mit der rechten und linken Hand durchgeführt und die Mittelwerte pro Hand berechnet. Für die Auswertung wurde der Wert der kräftigeren Hand verwendet. Die Resultate wurden wie folgt bewertet:

gutes Ergebnis	>294 N
mittleres Ergebnis	>147 N
schlechtes Ergebnis	≤147 N

3.4 Klinische Scores

3.4.1 Harris Hip Score (HHS)

Der Harris Hip Score (siehe Anhang) wurde 1961 von Harris entwickelt und 1990 von Haddad et al. modifiziert, um die Errechnung des Bewegungsumfangs zu erleichtern (Harris 1969, Haddad 1990). Er fußt auf den vier Komponenten Schmerz, Funktion und Mobilität, Bewegungsumfang des Hüftgelenks sowie eventuell vorhandenen Deformitäten. Insgesamt können maximal 100 (bestes Ergebnis) und minimal 0 Punkte (schlechtestes Ergebnis) erreicht werden. Die Punkteverteilung berücksichtigt die unterschiedliche Gewichtung der vier Teilbereiche. In der Kategorie Schmerz sind es maximal 44 Punkte (44%) und in der Kategorie Funktion und Mobilität maximal 47 Punkte (47%). Im Bereich Bewegungsumfang können maximal 5 Punkte und bei fehlenden Deformitäten maximal 4 Punkte erreicht werden (zusammen 9%). Das Gesamtergebnis ist die Summe aller Punkte und wird wie folgt bewertet:

exzellentes Ergebnis	≥90 Punkte
gutes Ergebnis	80-89 Punkte
mittleres Gesamtergebnis	70-79 Punkte
schlechtes Ergebnis	<70 Punkte

3.4.2 Merle d'Aubigné und Postel Score (MAPS)

Dieser Score (siehe Anhang) wurde 1949 von Merle d'Aubigné und Postel entwickelt (D'Aubigne et al. 1954). Er besteht aus den drei Komponenten Schmerz, Funktion und Mobilität sowie Beweglichkeit der Hüfte. Es können zwischen 0 (schlechtestes Resultat) und 18 Punkte (bestmögliches Ergebnis) erreicht werden. In jeder Kategorie können maximal 6 Punkte (33%) erreicht werden.

Das Gesamtergebnis ergibt sich durch Addition aller Punkte und wird wie folgt bewertet:

exzellentes Ergebnis	17-18 Punkte
gutes Gesamtergebnis	13-16 Punkte
mittleres Ergebnis	9-12 Punkte
schlechtes Ergebnis	<9 Punkte

3.5 Bildgebende Diagnostik

Um die Frakturheilung radiologisch zu beurteilen, wurden jeweils eine Beckenübersichtsaufnahme und eine axiale Aufnahme nach Lauenstein angefertigt. In der Bewertung wurden unauffällige von pathologischen (d.h. unvollständige Frakturheilung, erneute Fraktur, beschädigte Prothese, Lockerungszeichen) Befunden unterschieden.

3.6 Laboruntersuchungen

Die Blutproben (je eine 5 ml Serum- und EDTA-Monovette) wurden am sitzenden Patienten entnommen, zum Forschungslabor der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock gebracht, zentrifugiert (1000 g), aliquotiert und bis zur Analyse bei -80° C gelagert. Aliquote wurden verwendet um Calcium, Phosphat, Gesamteiweiß und Kreatinin zu bestimmen. Anhand der Modification of Diet in Renal Disease Study Group Formel (Levey et al. 1999) wurde die glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) berechnet. Zur Bestimmung von Fetuin-A wurden Fetuin-A ELISA Kits von Epitope Diagnostics (San Diego, CA, USA) verwendet. Die Serumkonzentrationen von Sclerostin und die Plasmaspiegel des C-terminalen Fragments des FGF-23 (cFGF-23) wurden mit entsprechenden ELISAs der Hersteller TECOmedical (Sissach, Schweiz) und Immunotopics (San Clemente, CA, USA) bestimmt (Herlyn et al. 2016).

Zudem lagen die direkt präoperativ (t_0) und postoperativ (t_1 , erster postoperativer Tag; t_2 , fünfter postoperativer Tag) bestimmten Konzentrationen von Fetuin-A, cFGF-23 und Sclerostin vor. Weiterhin waren die einmalig perioperativ bestimmten Gesamtprotein-, Calcium- und Phosphatspiegel sowie die eGFR bekannt.

3.7 Statistische Auswertung und neu eingeführte Variablen

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 20, die graphische Darstellung erfolgte mit SigmaPlot 11 (Systat Software Inc). Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnow-Test geprüft; für normalverteilte Werte wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung angegeben, für nicht normalverteilte Werte Median, Minimum und Maximum.

Die Ergebnisse der klinischen Scores (HHS, MAPS) und funktionellen Tests (TUG, CRT, TST, HGS) und das Auftreten weiterer Frakturen (ja oder nein) wurden zu einer neuen Variablen (*Summary Score of Outcome*, SSO) zusammengefasst. Zur Erstellung des SSO wurden anhand der oben genannten Bewertung der klinischen Scores und funktionellen Tests 0 bis 3 Punkte vergeben. Für den HHS, MAPS und TUG wurden 0 Punkte für ein schlechtes, 1 Punkt für ein mittleres, 2 Punkte für ein gutes und 3 Punkte für ein exzellentes Ergebnis erteilt. Für den CRT und HGS reichte die Skala von 0 Punkten für ein schlechtes bis 2 für ein exzellentes Ergebnis. Um den starken negativen Effekt zusätzlicher Frakturen zu berücksichtigen, wurden 6 Punkte an Teilnehmer ohne und 0 Punkte an Patienten mit neuer Fraktur vergeben. Die Punkte wurden addiert, damit reicht die Skala des SSO von 0 Punkten (schlechtestes Ergebnis) bis zu 21 Punkten (bestes Ergebnis).

Um die körperliche Funktion in einer einzigen Variablen darzustellen, wurde eine Hauptkomponentenanalyse (Principal Components Analysis, PCA) durchgeführt. Dadurch ließen sich HGS, die logarithmierte Gehstrecke und der logarithmierte TUG zu einer Variablen zusammenfassen, die im Folgenden als *körperliche Leistungsfähigkeit* bezeichnet wird.

Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit dem t-Test bzw. dem Mann-Whitney Test auf Signifikanz überprüft. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt; Unterschiede mit $p < 0,05$ wurden als signifikant bewertet. Alle kontinuierlichen Variablen wurden in der gesamten Stichprobe und in Subgruppen nach Spearman miteinander korreliert. Um den Zusammenhang zwischen cFGF-23, Fetuin-A bzw. Sclerostin und dem SSO sowie der *körperlichen Leistungsfähigkeit* unabhängig von potenziellen Störvariablen zu beurteilen, wurden Modelle mithilfe der schrittweisen multiplen linearen Regression erstellt. In einem letzten Schritt wurden die perioperativ bestimmten Konzentrationen von Fetuin-A, Sclerostin und cFGF-23 zusammen eingeschlossen.

4 Ergebnisse

Von 104 registrierten Patienten erfüllten 96 die für die vorliegende Arbeit definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In Abbildung 5 ist das Schicksal der eingeschlossenen Teilnehmer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ($23,7 \pm 3,4$ Monate nach der Fraktur) sowie die Anzahl der vollständigen und unvollständigen Ergebnisse der funktionellen Tests, klinischen Scores und weiteren Untersuchungen der Nachuntersuchung wiedergegeben.

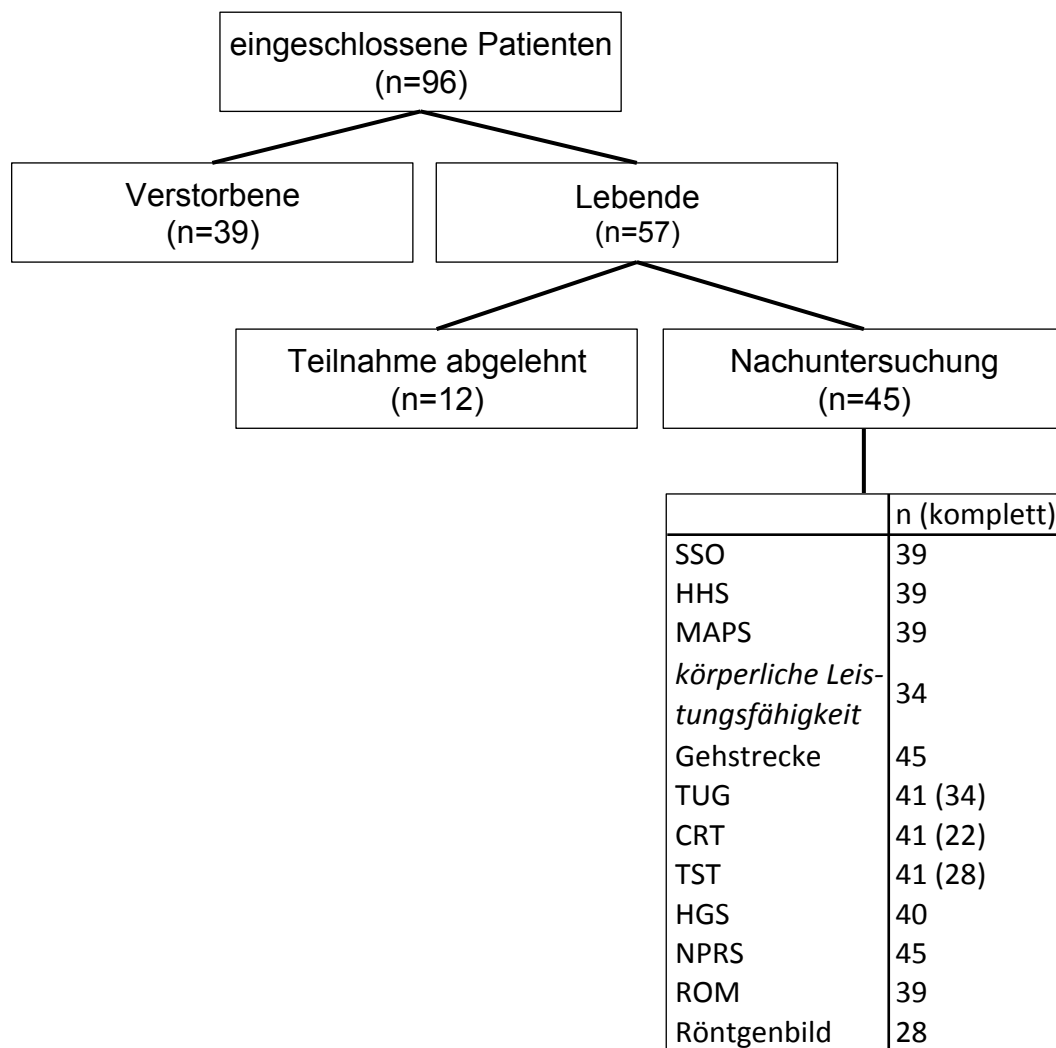


Abb. 5: Rekrutierungsschema

Abkürzungen: SSO, Summary Score of Outcome; HHS, Harris Hip Score; MAPS, Merle d'Aubigné und Postel Score; TUG, Timed up and go Test; CRT, Chair Rising Test; TST, Tandemstand Test; HGS, Handgrip Strength; NPRS, Numeric Pain Rating Scale; ROM, Range of Motion.

Da nur 28 Probanden an der freiwilligen radiologischen Untersuchung teilnahmen (9 pathologische Befunde), wurde dieser Parameter in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 2 zeigt die anthropometrischen Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Fraktur.

Tab. 2: Anthropometrische Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Fraktur (2010/2011)

	Alle Patienten (n=96)	Lebende (n=57)	Verstorbene (n=39)
Alter (Jahre)	81.1 ± 10.9	78.8 ± 11.4*	84.4 ± 9.3*
Größe (SDS)	-0.22 ± 1.10	-0.16 ± 1.13	-0.31 ± 1.07
Gewicht (SDS)	-0.68 ± 0.99	-0.50 ± 10.8*	-0.94 ± 0.78*
BMI (SDS)	-0.45 ± 0.89	-0.31 ± 0.95	-0.67 ± 0.74
KHS-Aufenthalt (Tage)	13.2 ± 4.2	13.2 ± 3.8	13.4 ± 4.8
Pertrochantäre Fraktur/ Schenkelhalsfraktur (n)	59/37	30/27	29/10

* $p < 0,05$. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als lebend bzw. verstorben kategorisiert.

Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; SDS, Standard Deviation Score; KHS, Krankenhaus.

In Tabelle 3 sind die anthropometrischen Daten der Teilnehmer der Nachuntersuchung, die eGFR und die Konzentrationen von Gesamteiweiß, Fetuin-A, cFGF-23 und Sclerostin wiedergegeben. Die perioperativ und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestimmten Basislaborwerte (Calcium-, Phosphat- und Gesamteiweißkonzentration) befanden sich im Normbereich. 39 Teilnehmer der Nachuntersuchung hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion (CKD1: n=6, CKD2: n=12, CKD3: n=18, CKD4: n=3).

Tab. 3: Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (2012/2013)

	13 Männer/32 Frauen
Alter (Jahre)	80.2 ± 11.9
Größe (SDS)	-0.62 ± 1.08
Gewicht (SDS)	0.04 ± 1.20
BMI (SDS)	0.33 ± 1.12
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	63 ± 28
Gesamtprotein (g/l)	72.7 ± 10.8
Fetuin-A (g/l)	
t ₀	0.33 ± 0.07
t ₁	0.24 ± 0.06
t ₂	0.23 ± 0.06
t ₃	0.37 ± 0.08
cFGF-23 (RU/ml)	
t ₀	121 (29 - 1434)
t ₁	228 (36 - 3709)
t ₂	130 (53 - 2314)
t ₃	125 (34 - 1357)
Sclerostin (ng/ml)	
t ₀	0.63 ± 0.26
t ₁	0.63 ± 0.27
t ₂	0.61 ± 0.28
t ₃	0.73 ± 0.37

Abkürzungen: SDS, Standard Deviation Score; BMI, Body Mass Index; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate, cFGF-23, C-terminales Fragment des Fibroblast Growth Factor-23; t₀, direkt präoperativ; t₁, erster postoperativer Tag; t₂, fünfter postoperativer Tag; t₃, Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Die Basislaborwerte und klinischen Charakteristika unterschieden sich weder zwischen Männern und Frauen, Patienten mit Schenkelhalsfraktur und pertrochantärer Femurfraktur, Rauchern und Nichtrauchern noch in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum (Ergebnisse nicht dargestellt).

Sechs Patienten hatten seit dem Einschluss in die Studie eine weitere Fraktur erlitten (zwei Schenkelhalsfrakturen, eine pertrochantäre Femurfraktur, eine Hallux-, eine Wirbelkörper- und eine Radiusfraktur). Die Basislaborwerte der

Patienten mit neu aufgetretener Fraktur unterschieden sich nicht von denen der übrigen Patienten.

Der SSO zeigte eine starke Korrelation mit der *körperlichen Leistungsfähigkeit* sowie mit dem HHS, MAPS, TUG, CRT, TST, HGS und der Gehstrecke (siehe Anhang). Die *körperliche Leistungsfähigkeit* war mit dem CRT und dem TST, jedoch nicht mit NPRS und ROM assoziiert (siehe Anhang).

Es bestand ein negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und dem SSO ($r=-0,62$, $p<0,001$, $n=39$) sowie dem Alter und der *körperlichen Leistungsfähigkeit* ($r=-0,77$, $p<0,001$, $n=34$). Die Konzentrationen von Calcium, Phosphat, Gesamteiweiß und die eGFR korrelierten weder mit den anthropometrischen Daten noch mit den Ergebnissen der Nachuntersuchung (Ergebnisse nicht dargestellt).

4.1 Fetuin-A und das Outcome der Fraktur

4.1.1 Die Fetuin-A-Konzentrationen bei Lebenden und Verstorbenen und die Assoziation mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts

Die perioperativ bestimmten Fetuin-A-Spiegel der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Perioperativ bestimmte Fetuin-A-Konzentrationen der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Fraktur (2010/2011)

	Alle Patienten (n=96)	Lebende (n=57)	Verstorbene (n=39)
Fetuin-A - t_0 (g/l)	0.32 ± 0.08	0.33 ± 0.08	0.30 ± 0.09
Fetuin-A - t_1 (g/l)	0.23 ± 0.06	0.24 ± 0.06	0.22 ± 0.05
Fetuin-A - t_2 (g/l)	0.22 ± 0.06	0.23 ± 0.06	0.21 ± 0.05

Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als lebend bzw. verstorben kategorisiert.

Abkürzungen: t_0 , direkt präoperativ; t_1 , erster postoperativer Tag; t_2 , fünfter postoperativer Tag.

In der Gruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebten, bestand zwischen den Fetuin-A-Konzentrationen vom ersten bzw. vom fünften postoperativen Tag und der Dauer des Krankenhausaufenthalts ein negativer Zusammenhang (Abb. 6). Diese Korrelationen wurden bei den verstorbenen Patienten und in der gesamten Kohorte nicht beobachtet.

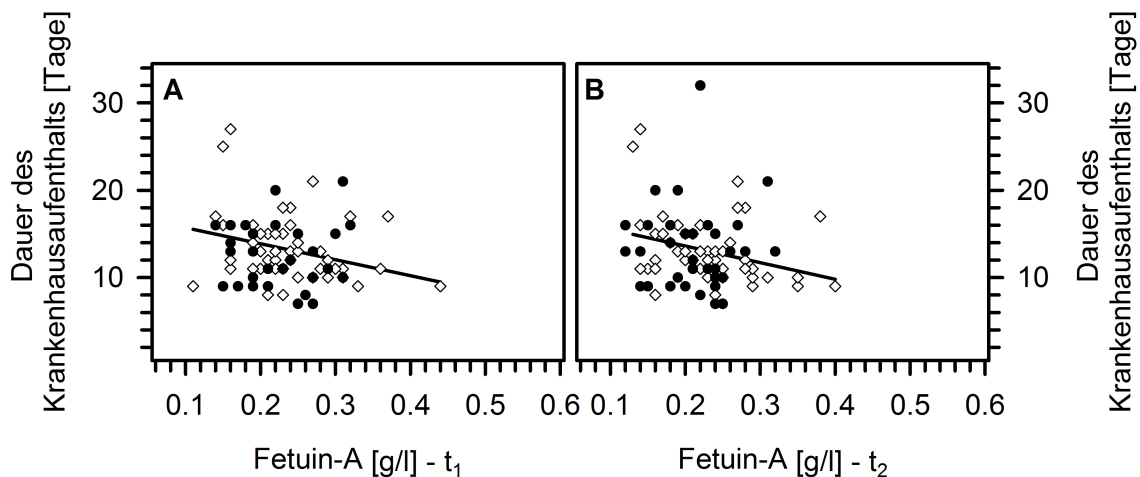


Abb. 6: Die Dauer des Krankenhausaufenthalts als Funktion der am ersten (A) und fünften (B) postoperativen Tag bestimmten Fetuin-A-Spiegel
 Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lebende Patienten (weiße Rauten), jeweils $r=-0,35$, $p<0,05$; Verstorbene (schwarze Punkte), keine Korrelation.

4.1.2 Die Fetuin-A-Spiegel der Teilnehmer der Nachuntersuchung

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Fetuin-A-Konzentrationen von Männern und Frauen. Auch in Abhängigkeit vom Frakturtyp (perthrochantäre Femurfraktur/Schenkelhalsfraktur), Raucherstatus (ja/nein) und Alkoholkonsum (ja/nein) unterschieden sich die Fetuin-A-Konzentrationen nicht (Ergebnisse nicht dargestellt). Die durchschnittlichen Fetuin-A-Spiegel der Patienten mit neu aufgetretener Fraktur unterschieden sich nicht von denen der übrigen Patienten.

4.1.3 Korrelationen zwischen Fetuin-A und den Ergebnissen der Nachuntersuchung

In Tabelle 5 sind die signifikanten Korrelationen zwischen den Fetuin-A-Konzentrationen und den demographischen Eigenschaften der Patienten bzw. den Ergebnissen der Nachuntersuchung dargestellt.

Tab. 5: Signifikante Korrelationen zwischen Fetuin-A und den demographischen Charakteristika bzw. den Ergebnissen der Nachuntersuchung

	Fetuin-A - t_0	Fetuin-A - t_1	Fetuin-A - t_2
Alter		-0.35*	-0.44**
Größe			0.37*
SSO		0.45**	0.55**
HHS		0.35*	0.44**
MAPS		0.36*	0.46**
<i>körperliche Leistungsfähigkeit</i>			0.54**
Gehstrecke	0.33*	0.35*	0.50**
TUG			-0.48**
TST			0.46*
HGS		0.40*	0.46**
ROM	0.34*		

Korrelationskoeffizienten nach Spearman. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; SSO, Summary Score of Outcome; HHS, Harris Hip Score; MAPS, Merle d'Aubigné und Postel Score; TUG, Timed up and go Test; TST, Tandemstand Test; HGS, Handgrip Strength; ROM, Range of Motion; t_0 , direkt präoperativ; t_1 , erster postoperativer Tag; t_2 , fünfter postoperativer Tag.

Die am ersten und fünften postoperativen Tag bestimmten Fetuin-A-Konzentrationen korrelierten positiv mit dem SSO (Tab. 5, Abb. 7A). Die am fünften Tag bestimmten Fetuin-A-Spiegel korrelierten außerdem mit der *körperlichen Leistungsfähigkeit* (Tab. 5, Abb. 7B) aber nicht mit dem BMI, NPRS und dem CRT. Die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (t_3) bestimmten Fetuin-A-Konzentrationen korrelierten nicht mit den demographischen Charakteristika und den Ergebnissen der Nachuntersuchung.

Abgesehen von dem Zusammenhang zwischen der perioperativen eGFR und der am fünften postoperativen Tag bestimmten Fetuin-A-Konzentration ($r=0,38$, $p < 0,05$, $n=41$) wurde zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation zwischen den Basislaborwerten und der Fetuin-A-Konzentration festgestellt (Ergebnisse nicht dargestellt).

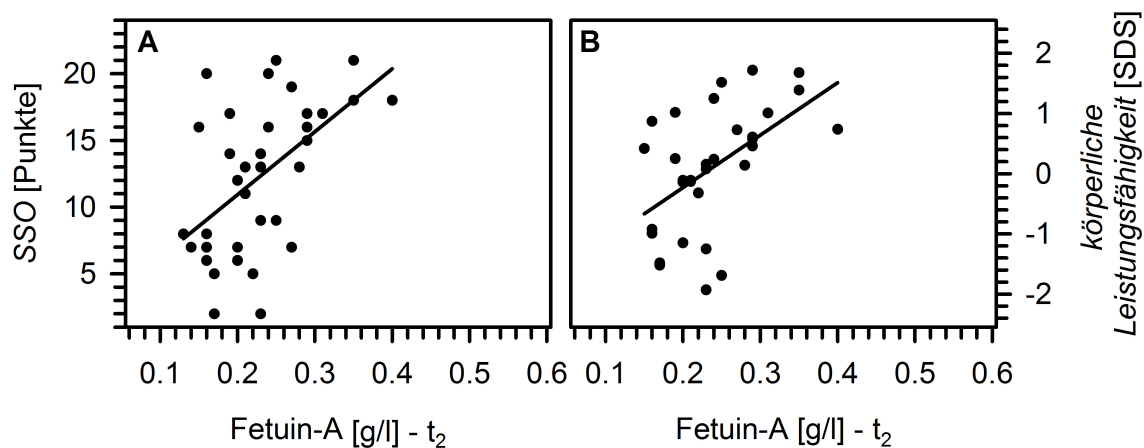


Abb. 7: Der Summary Score of Outcome (A) und die körperliche Leistungsfähigkeit (B) als Funktion der Fetuin-A-Konzentration vom fünften postoperativen Tag

$r=0,55$ (A) und $r=0,54$ (B), jeweils $p<0,001$.

4.1.4 Postoperativ bestimmtes Fetuin-A als Prädiktor der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Summary Score of Outcome

Um den Einfluss potenzieller Störvariablen zu eliminieren, wurde eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse mit dem SSO bzw. der *körperlichen Leistungsfähigkeit* als abhängige Variablen durchgeführt. Neben den Fetuin-A-Konzentrationen wurden Alter und BMI zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, die eGFR und die Gesamtproteinkonzentrationen zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten als unabhängige Variablen verwendet.

Postoperativ bestimmtes Fetuin-A war ein positiver und unabhängiger Prädiktor des SSO und der *körperliche Leistungsfähigkeit* (Tab. 6). Sowohl die präoperativ als auch die im Rahmen der Nachuntersuchung bestimmten Konzentrationen von Fetuin-A waren nicht unabhängig mit dem SSO und der *körperlichen Leistungsfähigkeit* assoziiert.

Tab. 6: Fetuin-A als Prädiktor des Summary Score of Outcome und der körperlichen Leistungsfähigkeit

	Standardisierter β -Koeffizient	R^2	p
Modell 1			
Alter	-0.48	0.33	<0.001
Fetuin-A - t_1	0.35	0.44	<0.05
Modell 2			
Alter	-0.40	0.33	<0.05
Fetuin-A - t_2	0.36	0.43	<0.05
Modell 3			
Alter	-0.57	0.51	<0.001
Gesamtprotein	0.28	0.58	<0.05
Fetuin-A - t_2	0.28	0.64	<0.05

Modell 1: SSO als abhängige Variable, $p < 0,001$

Modell 2: SSO als abhängige Variable: $p < 0,001$

Modell 3: körperliche Leistungsfähigkeit als abhängige Variable: $p < 0,001$

Abkürzungen: t_1 , erster postoperativer Tag; t_2 , fünfter postoperativer Tag.

4.2 FGF-23 und das Outcome der Fraktur

4.2.1 Die cFGF-23-Konzentrationen bei Lebenden und Verstorbenen und die Assoziation mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts

Da die Konzentrationen von cFGF-23 in unserer Studienpopulation nicht normalverteilt waren, werden Median mit Minimum und Maximum angegeben. Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bereits verstorben waren, hatten zu allen perioperativen Abnahmezeitpunkten tendenziell höhere cFGF-23-Konzentrationen als Lebende (Abb. 8A). Auch nach Normierung auf die eGFR blieben diese Unterschiede bestehen (Abb. 8B) und waren für die direkt präoperativ bestimmten cFGF-23-Konzentrationen statistisch signifikant ($p < 0,05$).

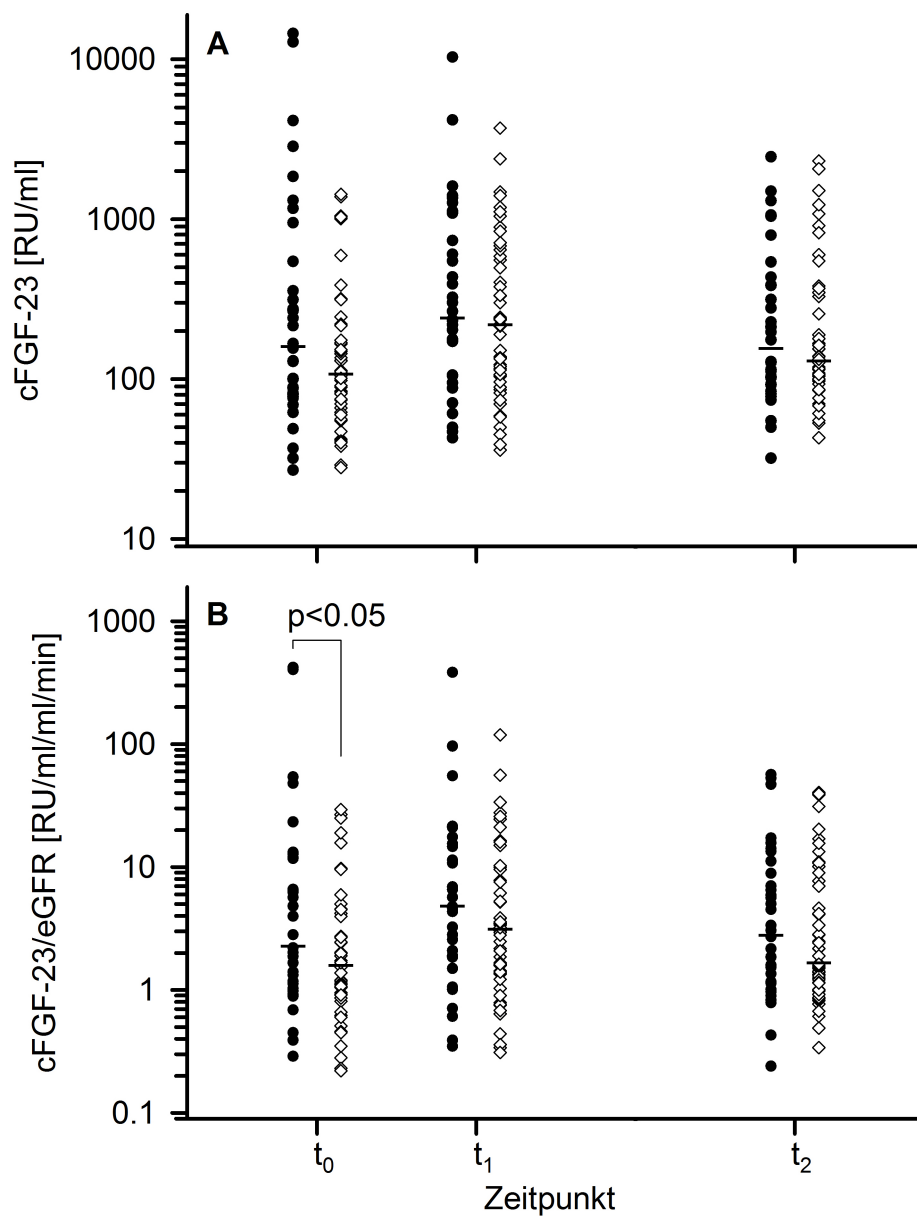


Abb. 8: Die absoluten (A) und auf die eGFR normierten (B) perioperativ bestimmten Konzentrationen des cFGF-23

Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als lebend (weiße Rauten) bzw. verstorben (schwarze Punkte) kategorisiert. Die Querbalken geben den Median an. t_0 , direkt präoperativ; t_1 , erster postoperativer Tag; t_2 , fünfter postoperativer Tag.

Nach Ausschluss der Patienten, die während des stationären Aufenthalts verstorben sind (n=4), bestand eine positive Korrelation zwischen der präoperativ bestimmten cFGF-23-Konzentration und der Dauer des Krankenhausaufenthalts (Abb. 9). Nach Einführung des Alters und der eGFR als Kontrollvariablen blieb diese Assoziation ($r=0,32$, $p<0,001$, $n=81$) bestehen.

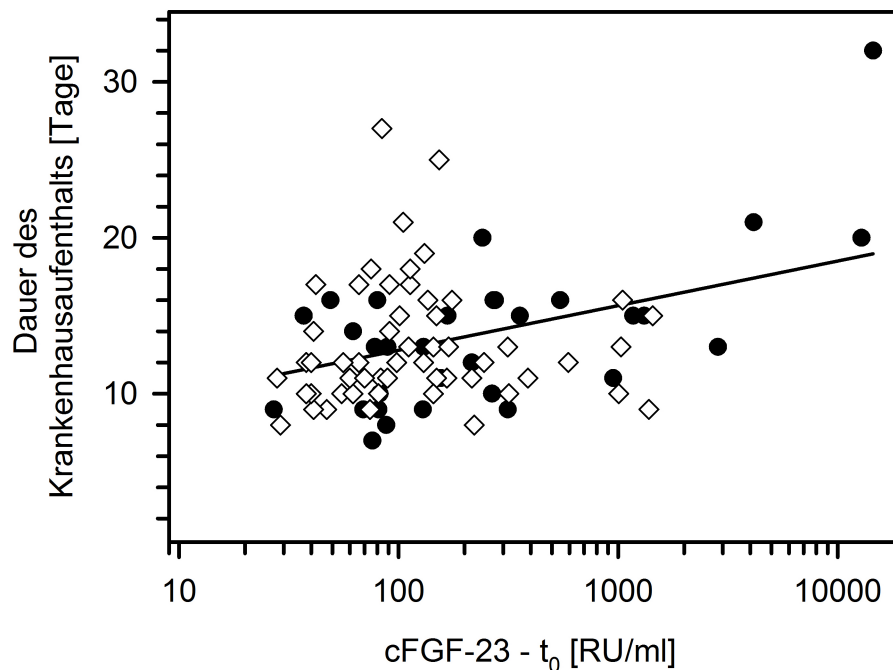


Abb. 9: Die Dauer des Krankenhausaufenthalts in Abhängigkeit von der präoperativ bestimmten cFGF-23-Konzentration

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lebende Patienten (weiße Rauten); Verstorbene (schwarze Punkte). Korrelation in der gesamten Studienpopulation $r=0,27$; $p<0,05$.

4.2.2 Die cFGF-23-Spiegel der Teilnehmer der Nachuntersuchung

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht (Männer/Frauen), Raucherstatus (ja/nein) und Alkoholkonsum (ja/nein) (Ergebnisse nicht dargestellt). Patienten mit pertrochantärer Femurfraktur hatten zu allen Abnahmezeitpunkten tendenziell höhere absolute und auf die eGFR normierte cFGF-23-Spiegel als Patienten mit Oberschenkelhalsfraktur (Ergebnisse nicht dargestellt).

Patienten mit neu aufgetretener Fraktur wiesen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung signifikant höhere absolute und auf die eGFR normierte cFGF-23-Konzentrationen als die übrigen Probanden auf (Abb. 10).

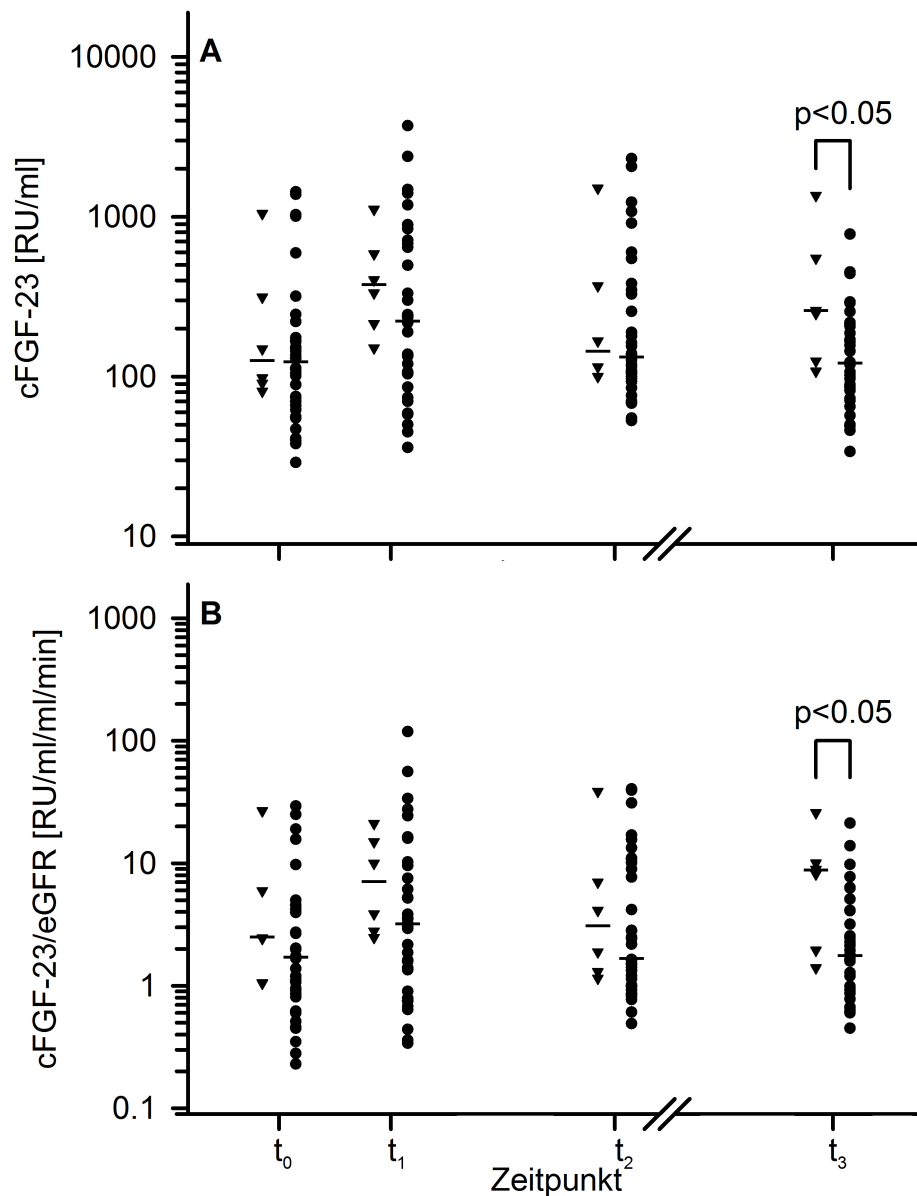


Abb. 10: Die absoluten (A) und auf die eGFR normierten (B) c-FGF-23-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Frakturstatus

Neu aufgetretene Fraktur (Dreiecke). Keine neu aufgetretene Fraktur (Punkte). Die Querbalken geben den Median an. t_0 , direkt präoperativ; t_1 , erster postoperativer Tag; t_2 , fünfter postoperativer Tag; t_3 , Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

4.2.3 Korrelationen zwischen cFGF-23 und den Ergebnissen der Nachuntersuchung

In Tabelle 7 sind die signifikanten Korrelationen zwischen cFGF-23 und den demographischen Eigenschaften der Patienten bzw. den Ergebnissen der Nachuntersuchung dargestellt.

Tab. 7: Signifikante Korrelationen zwischen cFGF-23 und den demographischen Eigenschaften bzw. den Ergebnissen der Nachuntersuchung

	cFGF-23 - t_0	cFGF-23 - t_1	cFGF-23 - t_3
Alter		0.40**	0.40*
Größe		-0.36*	-0.32*
Gewicht		-0.34*	
SSO	-0.32*		-0.40*
HHS	-0.33*		
MAPS	-0.36*		
körperliche Leistungsfähigkeit			-0.42*
TUG			0.38*
TST			-0.39*
HGS			-0.34*

Korrelationskoeffizienten nach Spearman. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; SSO, Summary Score of Outcome; HHS, Harris Hip Score; MAPS, Merle d'Aubigné und Postel Score; TUG, Timed up and go Test; CRT, Chair Rising Test; TST, Tandemstand Test; HGS, Handgrip Strength; NPRS, Numeric Pain Rating Scale; ROM, Range of Motion; cFGF-23, C-terminales Fragment des Fibroblast Growth Factor-23; t_0 , direkt präoperativ; t_1 , erster postoperativer Tag; t_3 , Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Es bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen dem BMI, der Gehstrecke, CRT, NPRS bzw. ROM und den cFGF-23-Konzentrationen. Die am fünften postoperativen Tag (t_2) bestimmte Konzentration von cFGF-23 korrelierte weder mit den demographischen Eigenschaften der Probanden noch mit den Ergebnissen der Nachuntersuchung.

Zwischen der eGFR und den cFGF-23-Konzentrationen bestanden zu allen Abnahmezeitpunkten negative Korrelationen (präoperativ: $r = -0,57$, erster postope-

rativer Tag: $r=-0,62$, fünfter postoperativer Tag: $r=-0,66$, jeweils $p<0,01$; Zeitpunkt der Nachuntersuchung: $r=-0,49$, $p<0,05$). Es gab keine Assoziation von cFGF-23 mit Calcium, Phosphat bzw. Gesamteiweiß (Ergebnisse nicht dargestellt).

4.2.4 Partielle Korrelationsanalyse mit dem Alter und der eGFR als Kontrollvariablen

Bei ausschließlicher Korrektur für die eGFR blieb die negative Korrelation zwischen der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestimmten cFGF-23-Konzentration und dem SSO bestehen ($r=-0,37$, $p<0,05$, $n=34$). Im Gegensatz dazu wurden die Zusammenhänge zwischen der präoperativ bestimmten cFGF-23-Konzentration und dem SSO sowie zwischen der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestimmten cFGF-23-Konzentration und der *körperlichen Leistungsfähigkeit* nicht mehr nachgewiesen. Wenn das Alter als Kontrollvariable verwendet wurde, konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Konzentrationen von cFGF-23 und den Ergebnissen der Nachuntersuchung mehr nachgewiesen werden.

4.3 Sclerostin und das Outcome der Fraktur

Die Sclerostinkonzentrationen der lebenden und verstorbenen Patienten unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt und die Dauer des Krankenhausaufenthalts war unabhängig von der Sclerostinkonzentration.

4.3.1 Sclerostinkonzentrationen der Teilnehmer der Nachuntersuchung

Postoperativ und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatten Männer signifikant (jeweils $p<0,05$) höhere Sclerostinkonzentrationen (erster postoperativer Tag: $0,77 \pm 0,30$ ng/ml; fünfter postoperativer Tag: $0,83 \pm 0,31$ ng/ml; Zeitpunkt der Nachuntersuchung: $0,94 \pm 0,31$ ng/ml) als Frauen (erster postoperativer Tag: $0,57 \pm 0,27$ ng/ml; fünfter postoperativer Tag: $0,51 \pm 0,21$ ng/ml; Zeitpunkt der Nachuntersuchung: $0,63 \pm 0,34$ ng/ml).

Die Sclerostinkonzentration stieg im unmittelbaren postoperativen Verlauf und im Zeitraum bis zu der Nachuntersuchung an (Quotient aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration: $1,17 \pm 0,50$).

In Abhängigkeit vom Frakturtyp (Schenkelhalsfraktur/pertrochantäre Femurfraktur), Raucherstatus (ja/nein), Alkoholkonsum (ja/nein) und zwischen Patienten mit und ohne neu aufgetretener Fraktur bestanden keine signifikanten Unterschiede (Ergebnisse nicht dargestellt).

4.3.2 Korrelationen zwischen Sclerostin und den Ergebnissen der Nachuntersuchung

In der gesamten Studienpopulation bestand lediglich eine negative Korrelation zwischen der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestimmten Sclerostinkonzentration und der eGFR ($r=-0.40$, $p<0.05$, $n=39$). Davon abgesehen gab es weder mit den demographischen Charakteristika, den Ergebnissen der Nachuntersuchung noch mit den Basislaborwerten einen signifikanten Zusammenhang. Auch der Quotient aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ gemessenen Sclerostinkonzentration korrelierte nicht mit den Ergebnissen der Nachuntersuchung (Ergebnisse nicht dargestellt).

4.3.3 Der *Summary Score of Outcome* und die *körperliche Leistungsfähigkeit* in Abhängigkeit vom Quotienten aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration

Um von Störvariablen verdeckte Zusammenhänge offenzulegen, wurden schrittweise multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden der SSO bzw. die *körperliche Leistungsfähigkeit* als abhängige Variablen verwendet. Alter, BMI, eGFR und die zu den verschiedenen Zeitpunkten bestimmten absoluten Sclerostinkonzentrationen wurden als unabhängige Variablen verwendet. Zudem wurde der Quotient aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration als unabhängige Variable eingesetzt. Dabei konnten Modelle erstellt werden, in denen dieser Quotient nach Einschluss des Alters positiv und unabhängig mit dem SSO und der *körperlichen Leistungsfähigkeit* assoziiert war (Tab. 8). Der SSO und die *körperliche Leistungsfähigkeit* waren jedoch unabhängig von den absoluten perioperativ bestimmten Sclerostinkonzentrationen.

Tab. 8: Der Summary Score of Outcome und die körperliche Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Quotienten aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration

	Standardisierter β -Koeffizient	R^2	p
Modell 1			
Alter	-0.63	0.33	<0.001
Sclerostin - t_3/t_0	0.34	0.45	<0.05
Modell 2			
Alter	-0.75	0.51	<0.001
Sclerostin - t_3/t_0	0.34	0.62	<0.01

Modell 1: SSO als abhängige Variable: $p < 0,001$

Modell 2: körperliche Leistungsfähigkeit als abhängige Variable: $p < 0,001$

Abkürzungen; t_0 , direkt präoperativ; t_3 , Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

4.4 Prädiktoren der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Summary Score of Outcome

In weiteren schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalysen wurden die prä- und postoperativ bestimmten Konzentrationen von Fetuin-A, cFGF-23 und Sclerostin von jedem Abnahmezeitpunkt jeweils zusammen als unabhängige Variablen eingesetzt. Weiterhin wurden Alter, BMI, eGFR und Gesamteiweißkonzentration als unabhängige Variablen verwendet. Die *körperliche Leistungsfähigkeit* bzw. der SSO wurden als abhängige Variable eingesetzt.

In der Analyse ergaben sich keine anderen Ergebnisse als bereits in Tabelle 6 dargestellt. Alter, Gesamteiweiß und postoperativ bestimmtes Fetuin-A aber nicht die absoluten, perioperativ bestimmten Konzentrationen von cFGF-23 und Sclerostin waren unabhängige Prädiktoren des SSO und der *körperlichen Leistungsfähigkeit*.

5 Diskussion

Osteoporotische Frakturen des proximalen Femur sind mit hoher postoperativer Mortalität, Morbidität und langfristig mit eingeschränkter körperlicher Funktion assoziiert. Die Kenntnis perioperativer prognostischer Faktoren für den wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlauf ist für die individuelle Beratung, Überwachung und Therapie betroffener Patienten von großer Relevanz.

Das Outcome einer Femurfraktur kann anhand verschiedener Kriterien (u.a. Dauer des Krankenhausaufenthalts, Mortalität, „Hüft-Scores“, funktionelle Tests) beurteilt werden. In bisherigen Untersuchungen wurden u.a. fortgeschrittenes Alter, Multimorbidität, eingeschränkte präoperative Mobilität, hohe Lactat- und Kreatinin- sowie niedrige Albuminkonzentrationen als Risikofaktoren für eine hohe postoperative Mortalität identifiziert (Foss et al. 2006, Maxwell et al. 2008, Mosfeldt et al. 2012, Krishnan et al. 2014, Venkatesan et al. 2015).

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die prognostische Bedeutung der perioperativ bestimmten systemischen Konzentrationen von Fetuin-A, cFGF-23 und Sclerostin für das Outcome einer operativ versorgten osteoporotischen Fraktur des proximalen Femur eruiert. Dafür wurden die Dauer des Krankenhausaufenthalts als Surrogatparameter für das kurzfristige Outcome und die Mortalität (23,7 ± 3.4 Monate nach der Fraktur) erfasst. Zudem wurde die langfristige funktionelle Rehabilitation anhand anamnestischer Angaben sowie funktioneller Tests bestimmt und in zwei neu eingeführten Variablen (*Summary Score of Outcome* und *körperliche Leistungsfähigkeit*) zusammengefasst.

Es existiert bereits eine Vielzahl an klinischen „Hüft-Scores“ (u.a. HHS, MAPS). Die meisten beinhalten die Komponenten Schmerz, Beweglichkeit im Hüftgelenk und körperliche Funktion (Bryant et al. 1993). Sie berücksichtigen allerdings weder den weiteren klinischen Verlauf (z.B. neue Frakturen) noch spezifische funktionelle Tests. Dadurch haben viele „Hüft-Scores“ einen geringen objektiven und, durch die starke Gewichtung von Schmerzen, einen hohen subjektiven Anteil.

Im Gegensatz zu Schmerzen kann die körperliche Funktion anhand einfacher klinischer Tests gemessen und objektiviert werden. Gute körperliche Funktion ist eine wichtige Voraussetzung für den Erhalt der Selbstständigkeit, die Teilhabe an der Gesellschaft und die Bewältigung vieler alltagsrelevanter Tätigkeiten. Sie ist zudem positiv mit der BMD und negativ mit dem Sturzrisiko assoziiert (Scott et al. 2015, Arazi et al. 2016). Deshalb wurde die funktionelle Komponen-

te in dem hier entwickelten *Summary Score of Outcome* stark und Schmerzen schwach gewichtet.

Da ein weiterer Knochenbruch in der Regel auch mit einem weiteren Krankenhausaufenthalt, weiterer Einschränkung der Mobilität und hoher Mortalität einhergeht, wurde der Frakturstatus im SSO stark gewichtet (Holt et al. 2012).

Viele etablierte Scores (u.a. HHS, MAPS) basieren hauptsächlich auf Angaben der Patienten, während die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung nur einen kleinen Teil ausmachen. Sie haben somit nur geringen objektiven Anteil. Der SSO hat durch die Einbeziehung der funktionellen Tests einen großen objektiven Anteil.

In der Nachuntersuchung wurden fünf kontinuierlich messbare Parameter erhoben (TUG, TST, Gehstrecke, HGS, CRT), die als Surrogatparameter der körperlichen Funktion angesehen werden können. Die Handkraft ist ein Gradmesser für die allgemeine körperliche Fitness (Bohannon 2015). TUG und Gehstrecke geben Auskunft über Mobilität und Koordination (Podsiadlo et al. 1991). Der TST dient der Beurteilung des Gleichgewichts und der CRT ist ein Gradmesser für die Kraft der unteren Extremität (Guralnik et al. 1994, Iwamoto et al. 2014). Um die Redundanzen dieser Tests zu reduzieren, wurde eine PCA durchgeführt und die Variable *körperliche Leistungsfähigkeit* eingeführt. CRT und TST wurden nicht in die PCA aufgenommen, weil nur 22 bzw. 28 Teilnehmer dazu in der Lage waren, diese Tests vollständig durchzuführen.

Die postoperativ bestimmten Fetuin-A-Konzentrationen waren positive und unabhängige Prädiktoren der langfristigen funktionellen Rehabilitation. Zudem wurde unter den Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebten, eine negative Korrelation zwischen den postoperativ bestimmten Konzentrationen von Fetuin-A und der Verweildauer im Krankenhaus festgestellt.

Weder die perioperativen Konzentrationen von Sclerostin noch von cFGF-23 waren Prädiktoren der langfristigen funktionellen Rehabilitation. Der Quotient aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration war jedoch positiv und unabhängig mit dem *Summary Score of Outcome* und der *körperlichen Leistungsfähigkeit* assoziiert.

Die präoperativen cFGF-23-Spiegel korrelierten positiv und unabhängig von Alter und Nierenfunktion mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts. Zudem wiesen Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebten, höhere präoperative cFGF-23-Spiegel als verstorbene Patienten auf. Probanden mit

neu aufgetretener Fraktur, hatten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung signifikant höhere cFGF-23-Konzentrationen als die übrigen Patienten.

5.1 Die postoperative Fetuin-A-Konzentration als prognostischer Marker der langfristigen funktionellen Rehabilitation

In der Regressionsanalyse waren neben den postoperativ bestimmten Fetuin-A-Konzentrationen nur das Alter und die Gesamteiweißspiegel Prädiktoren des SSO und der *körperlichen Leistungsfähigkeit*. Das ist mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vereinbar, die fortgeschrittenes Alter und niedrige Albuminspiegel als ungünstige prognostische Marker (Risikofaktoren für hohe postoperative Mortalität) nach hüftgelenksnaher Femurfraktur identifizierten (O'Daly et al. 2010, Mosfeldt et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit waren die Fetuin-A-Konzentrationen unabhängig vom Auftreten einer weiteren Fraktur. Das stimmt mit den Ergebnissen von Fink et al. überein, die in einer großen prospektiven Studie keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen der einmalig bestimmten Fetuin-A-Konzentration und dem Frakturrisiko feststellten (Fink et al. 2015). Zudem bestand keine Assoziation zwischen den postoperativen Konzentrationen von Fetuin-A und den anderen Komponenten des *Summary Score of Outcome* (Schmerz, Beweglichkeit). Unsere Ergebnisse deuten also darauf hin, dass die postoperative systemische Konzentration von Fetuin-A ein prognostischer Marker der langfristigen funktionellen Rehabilitation ist.

Weil weder die präoperativ noch die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestimmten Fetuin-A-Spiegel mit dem funktionellen Outcome assoziiert waren, ist wahrscheinlich die Frakturheilung für den von uns beobachteten Zusammenhang verantwortlich. Da die Rolle von Fetuin-A in der Frakturheilung bisher jedoch weder in klinischen noch in experimentellen Studien untersucht wurde, kann über die zu Grunde liegenden Mechanismen nur spekuliert werden.

Fetuin-A hemmt die ektopische Mineralisation, indem Calcium- und Phosphationen komplexiert, an Orte aktiver Mineralisation befördert und so die orthotope Ossifikation begünstigt (Jahnen-Dechent et al. 2008). Diese Theorie passt zu den Ergebnissen klinischer Studien, nach denen die systemische Fetuin-A-Konzentration positiv mit der BMD korreliert (Ix et al. 2009, Chailurkit et al. 2011). Es ist daher denkbar, dass Fetuin-A auch an der Regulation der Remineralisation im Rahmen der Frakturheilung beteiligt ist.

Im Gegensatz zu der Frakturheilung wurde die Beteiligung von Fetuin-A am Knochenwachstum bereits in Tiermodellen erforscht. Fetuin-A-Knockout-Mäuse sind bei der Geburt gesund, ältere Tiere zeigen jedoch verkürztes Längenwachstum der Femora und desorganisierte Wachstumsfugen (Szwera et al. 2002, Seto et al. 2012). Seto et al. postulierten, dass es bei Fetuin-A-Knockout-Mäusen während der endochondralen Ossifikation zur frühzeitigen Mineralisation und konsekutiv zum frühzeitigen Schluss der Wachstumsfugen kommt (Seto et al. 2012). Die endochondrale Ossifikation findet nicht nur während des Knochenwachstums sondern auch bei der Bildung des knorpeligen Kallus statt (Deschaseaux et al. 2009). Analog zum Knochenwachstum könnte Fetuin-A daher auch bei der Frakturheilung eine Rolle spielen. Physiologische Fetuin-A-Spiegel könnten die regelrechte Mineralisation des knorpeligen Kallus begünstigen, während niedrige Fetuin-A-Konzentrationen zu frühzeitiger oder fehlerhafter Mineralisation führen und dadurch die Frakturheilung und somit das langfristige funktionelle Outcome beeinflussen könnten (Abb. 11).

Diese Erklärung weist jedoch einige Probleme auf. Zum einen unterscheidet sich der Mechanismus der Frakturheilung in Abhängigkeit vom operativen Verfahren. Bei einem Abstand von weniger als 1 mm zwischen den Fraktarenden und Kompression des Frakturspalts (z.B. Zugschraubenosteosynthese) heilt die Fraktur direkt, d.h. ohne Bildung eines knorpeligen Kallus. Bei einem weiten Frakturspalt (z.B. Marknagelung) heilt die Fraktur indirekt. Diese Unterschiede konnten in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden, weil die Studienpopulation zu klein war, um sie nach dem operativen Verfahren zu kategorisieren. Zum anderen wurden die Patienten nicht engmaschig und lang genug überwacht. Bei der indirekten Frakturheilung kommt es erst nach einigen Wochen zur Bildung des knorpeligen Kallus und erst nach Monaten zur Kallushärtung (Deschaseaux et al. 2009). Für diese Arbeit lagen jedoch nur Blutproben aus der ersten Woche nach der Fraktur vor. Die Phase der physiologischen Remineralisation wurde deshalb nicht abgedeckt.

Zudem ist es ungeklärt, inwieweit das langfristige funktionelle Outcome von molekularen Prozessen während der Frakturheilung abhängt. Es ist außerdem nicht bekannt, ob die systemische Konzentration von Fetuin-A der Konzentration im Frakturspalt entspricht.

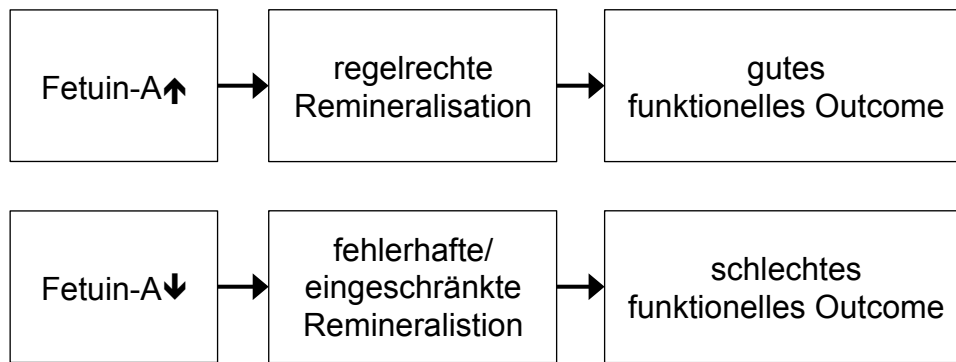


Abb. 11: Potenzieller Zusammenhang von postoperativer Fetuin-A-Konzentration, Remineralisation und funktioneller Rehabilitation

Van Oss et al. berichten bereits 1975, dass ein Trauma zu niedrigen Fetuin-A-Spiegeln führt (van Oss et al. 1975). Übereinstimmend mit dieser Beobachtung lag in unserer Studie ein Großteil der postoperativ bestimmten Fetuin-A-Werte unterhalb des Referenzbereichs (Wigger et al. 2009). Da eine Fraktur mit einer akuten-Phase-Reaktion einhergeht und Fetuin-A ein negatives akute-Phase-Protein ist, könnte das diese Beobachtung erklären (Lebreton et al. 1979). Ein schweres Trauma könnte sowohl die Ursache langfristig eingeschränkter körperlicher Funktion als auch einer ausgeprägten akute-Phase-Reaktion mit besonders niedrigen Fetuin-A-Konzentrationen sein.

Gegen diese Erklärung spricht, dass ein negativer Zusammenhang zwischen der postoperativen systemischen Entzündungsreaktion und dem funktionellen Outcome bei proximalen Femurfrakturen nicht bekannt ist. Beloosesky et al. stellten in einer Studie mit 32 Patienten mit hüftgelenksnaher Femurfraktur zwar einen Zusammenhang zwischen der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) und dem Auftreten postoperativer Komplikationen fest, allerdings war die CRP-Konzentration weder mit der Gehstrecke einen Monat nach der Operation noch mit der Mortalität assoziiert (Beloosesky et al. 2004). Zwei weitere Arbeiten fanden keinen Zusammenhang zwischen der perioperativen CRP-Konzentration und der kurz- und langfristigen Mortalität (Mosfeldt et al. 2012, Sedlar et al. 2015).

Ein schweres Trauma mit ausgeprägter akuter-Phase-Reaktion könnte auch die Assoziation der postoperativ bestimmten Fetuin-A-Spiegel mit der Verweildauer im Krankenhaus erklären. Dabei ist jedoch unklar, weshalb diese Korrelation nur bei Patienten beobachtet wurde, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebten. Bei den verstorbenen Patienten könnten andere Erkrankungen

(z.B. Diabetes mellitus Typ II, Lebererkrankungen) die Auswirkungen der Fraktur auf die Fetuin-A-Spiegel maskiert haben.

Da Fetuin-A ein multifunktionelles Protein ist, sind weitere Mechanismen denkbar. So könnte es durch seine modulierende Wirkung auf den TGF- β , der eine nachgewiesene Funktion in der Frakturheilung hat, das funktionelle Outcome beeinflussen (Szweras et al. 2002, Poniatowski et al. 2015).

Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass der von uns beobachtete Zusammenhang ein Effekt von Komorbiditäten ist.

5.2 Die Bedeutung der cFGF-23-Konzentration für die funktionelle Rehabilitation und Sclerostin als Verlaufsparemeter

Da die systemische Konzentration von cFGF-23 mit dem Alter und der Nierenfunktion assoziiert ist, wurden eGFR und Alter als Kontrollvariablen eingeführt (Gutierrez et al. 2008, Fischer et al. 2012). Nach dieser Korrektur hingen cFGF-23 und der SSO nicht mehr voneinander ab. Daher ist anzunehmen, dass das Alter der determinierende Faktor des SSO ist.

Auch die absoluten perioperativen Konzentrationen von Sclerostin waren nicht mit den Ergebnissen der Nachuntersuchung assoziiert. Daher sind perioperativ bestimmtes Sclerostin und cFGF-23 als prognostische Marker für die langfristige funktionelle Rehabilitation ungeeignet.

Der Quotient aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration war unabhängig von Schmerzen, Beweglichkeit im Hüftgelenk und dem Frakturstatus. In der Regressionsanalyse war er jedoch positiv und unabhängig mit der *körperlichen Leistungsfähigkeit* und dem SSO assoziiert. Deshalb könnte sich Sclerostin als Verlaufsparemeter für die funktionelle Rehabilitation eignen. Dabei ginge ein starker Anstieg der Sclerostinkonzentration mit einem guten funktionellen Outcome einher.

Diese Beobachtung ist überraschend, weil Sclerostin nach einer weit verbreiteten Theorie ein Mediator zwischen geringer physischer Belastung des Skeletts und dem Abbau der Knochenmasse ist. Durch Inhibition des Wnt-Signalweges hemmt Sclerostin die Differenzierung der Osteoblasten und somit die Knochenbildung (Li et al. 2005). Arbeiten mit Zellen und Tiermodellen legen nahe, dass die Sekretion von Sclerostin durch die mechanische Belastung der Osteozyten reguliert wird (Lin et al. 2009, Spatz et al. 2015). Das wird auch durch Studien aus der Klinik bekräftigt. So weisen bettlägerige Frauen signifikant höhere Sclerostinkonzentrationen auf.

rostinkonzentrationen als gesunde Kontrollen auf (Gaudio et al. 2010). In einer Kohorte gesunder Männer stiegen die Sclerostinspiegel nach 90-tägiger Bettruhe um über 40% an (Spatz et al. 2012). Zudem konnte in einer Arbeit ein Abfall der Konzentration von Sclerostin nach körperlichem Training festgestellt werden (Ardawi et al. 2012).

Nach einer anderen Theorie ist die Höhe der Sclerostinkonzentration von der Anzahl der Osteozyten abhängig (Abb. 12). Mehrere Studien berichteten von einer positiven Assoziation zwischen der systemischen Konzentration von Sclerostin und der BMD bei älteren Menschen. Die Autoren schlossen daraus, dass der Abbau von Knochenmasse zum Verlust von Osteozyten und konsekutiv zu niedrigen Sclerostinspiegeln führt (Mödder et al. 2011, Amrein et al. 2012, Szulc et al. 2013).

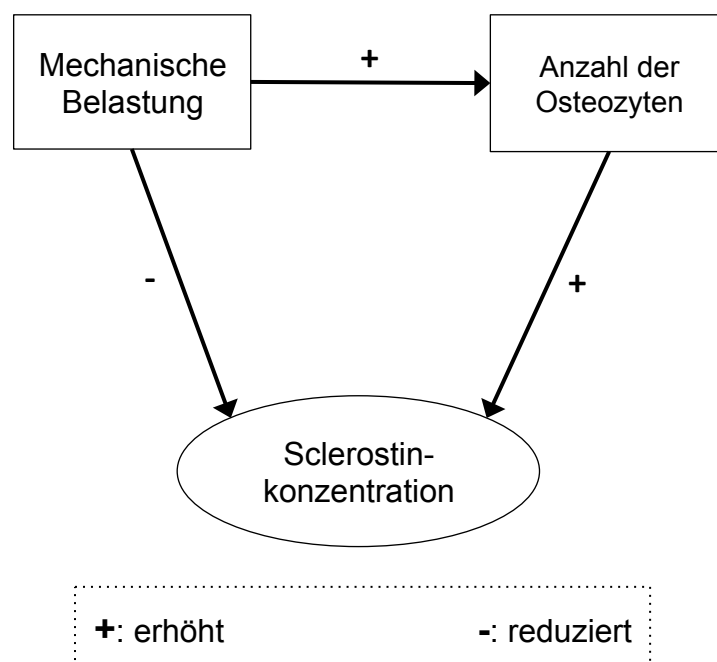


Abb. 12: Einfluss mechanischer Belastung und Anzahl der Osteozyten auf die systemische Sclerostinkonzentration

Mechanische Belastung hat einen positiven Effekt auf die BMD und somit auf die Anzahl der Osteozyten. Gleichzeitig führt mechanische Belastung (u.a. bei körperlicher Aktivität) zu reduzierter Sclerostinsekretion. Die Konzentration von Sclerostin ist jedoch auch von der Anzahl der Osteozyten abhängig.

Morse et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der systemischen Sclerostinkonzentration, der körperlichen Funktion und der Knochendichte bei Patienten mit chronischer Rückenmarksverletzung (Spinal Cord Injury, SCI). Sie berichteten, dass mobile Patienten mit chronischer SCI (>5 Jahre) höhere Konzentrationen von Sclerostin und eine größere BMD als immobile Patienten mit chronischer SCI aufweisen. Ihre Erklärung dafür ist, dass die systemische Sclerostinkonzentration bei schwerer Osteoporose eher die Anzahl der Osteozyten als den voranschreitenden Knochenverlust repräsentiert (Morse et al. 2012).

Das von Morse et al. untersuchte Patientenkollektiv unterscheidet sich in Alter und Pathogenese der Osteoporose von der hier untersuchten Studienpopulation. Ihre Ergebnisse passen jedoch zu unseren Beobachtungen.

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie litten bereits zum Zeitpunkt der Fraktur an fortgeschrittener Osteoporose und wahrscheinlich hatten viele bereits zu diesem Zeitpunkt eine deutlich reduzierte Anzahl an Osteozyten. Die Sclerostinkonzentration steigt mit zunehmenden Alter (Mödder et al. 2011, Amrein et al. 2012, Ardawi et al. 2012). Ein besonders großer Anstieg könnte Ausdruck einer relativ großen Zahl von Osteozyten bei erhaltener Knochenmasse und guter körperlicher Funktion sein. Demgegenüber könnten Patienten mit schlechter körperlicher Funktion bereits zum Zeitpunkt der Fraktur so wenig Osteozyten besitzen, dass geringe körperliche Aktivität nicht zu einem nennenswerten Anstieg der Sclerostinspiegel führte.

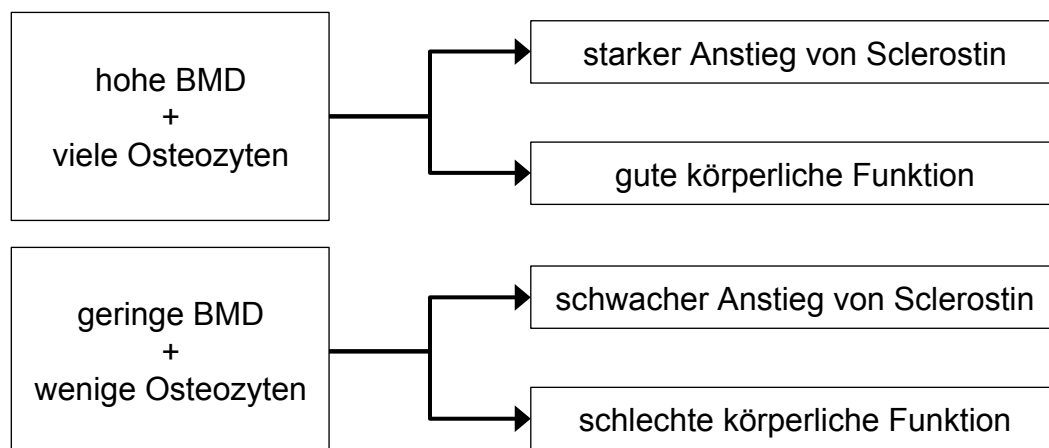


Abb. 13: Einfluss der Knochendichte und der Anzahl der Osteozyten auf das langfristige funktionelle Outcome und die Entwicklung der Sclerostinkonzentration

5.3 Hohe cFGF-23-Spiegel als Risikofaktor für Mortalität, das Auftreten von Frakturen und einen langen Krankenhausaufenthalt

Zwei Jahre nach der Fraktur waren bereits 41% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten verstorben. Das entspricht der bekannten hohen postoperativen Mortalität proximaler Femurfrakturen (Miyamoto et al. 2008, Sattui et al. 2014).

Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bereits verstorben waren, wiesen signifikant höhere auf die eGFR normierte, präoperative cFGF-23-Spiegel als lebende Probanden auf. Das ist mit den Ergebnissen anderer Studien vereinbar, die hohe systemische FGF-23-Konzentrationen als einen Risikofaktor für hohe Mortalität identifizierten (Gutierrez et al. 2008, Årnlov et al. 2013, Beben et al. 2016) .

Auch nach Einführung des Alters und der eGFR als Kontrollvariablen blieb die Korrelation zwischen der präoperativ bestimmten Konzentration von cFGF-23 und der Dauer des Krankenhausaufenthalts bestehen. Nach einer kürzlich veröffentlichten Querschnittsstudie ist cFGF-23 bei älteren Menschen positiv mit Gebrechlichkeit assoziiert (Beben et al. 2016). Gebrechlichkeit ist ein Risikofaktor für Stürze, Behinderung, Hospitalisierung, Mortalität und eine lange Verweildauer im Krankenhaus (Krishnan et al. 2014). Der von Beben et al. berichtete Zusammenhang passt daher zu der von uns beobachteten Korrelation zwischen cFGF-23 und der Dauer der Hospitalisierung.

Es ist aber noch ungeklärt, welcher Mechanismus sich hinter diesem Zusammenhang verbirgt. Beben et al. postulierten, dass FGF-23 durch Inhibition der Bildung von $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ Sarkopenie und konsekutiv Gebrechlichkeit begünstigt (Beben et al. 2016). Eine Studie von Beauchet et al. identifizierte niedrige Vitamin-D-Spiegel bei geriatrischen Patienten als einen Risikofaktor für eine lange Verweildauer im Krankenhaus (Beauchet et al. 2013). Das würde zu dieser Erklärung passen. Allerdings konnte dieser Zusammenhang bei Patienten mit proximaler Femurfraktur nicht bestätigt werden (Gumieiro et al. 2015).

Weiterhin ist der Vergleich unserer Werte mit denen von Beben et al. problematisch, weil die perioperativen Spiegel von cFGF-23 in unserer Arbeit wahrscheinlich von der Fraktur (und der Operation) beeinflusst wurden.

Die Ergebnisse mehrerer kürzlich veröffentlichter Studien deuten darauf hin, dass eine hohe Konzentration von FGF-23 bei älteren Menschen ein Risikofaktor für das Auftreten von Frakturen ist. Mirza et al. stellten in einer prospektiven Studie mit 2868 Männern fest, dass einmalig bestimmtes FGF-23 ein Prädiktor

der Frakturinzidenz ist (Mirza et al. 2011). Kanda et al. beobachteten in einer Kohorte männlicher Patienten mit nicht dialysepflichtiger CKD ebenso einen unabhängigen Zusammenhang zwischen der FGF-23-Konzentration und dem Frakturrisiko (Kanda et al. 2012). Lane et al. fanden in einem Patientenkollektiv mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ein höheres Frakturrisiko bei Patienten mit hohen FGF-23-Spiegeln als bei Probanden mit niedrigen FGF-23-Konzentrationen (Lane et al. 2013).

In den genannten Studien wurde der von der japanischen Firma Kainos entwickelte und für das intakte, biologisch aktive FGF-23 spezifische Assay verwendet. Damit sind die Ergebnisse unserer Studie nicht direkt vergleichbar. Da jedoch andererseits eine gute Korrelation zwischen dem intakten FGF-23 und cFGF-23 gezeigt wurde, bekräftigen unsere Ergebnisse die Erkenntnisse aus vorherigen Arbeiten (Ito et al. 2005).

FGF-23 reguliert nicht nur die Phosphatkonzentration, sondern hat auch durch Inhibition der Differenzierung der Osteoblasten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (Wang et al. 2008). Der Zusammenhang zwischen systemischer FGF-23-Konzentration und dem Frakturrisiko könnte die osteokatabole Wirkung des Hormons widerspiegeln.

Allerdings wird die systemische Konzentration von FGF-23, das hauptsächlich von Osteozyten gebildet wird, wahrscheinlich auch durch Frakturen und operative Eingriffe am Knochen beeinflusst. Goebel et al. beobachteten bei Patienten direkt nach elektiven Hüftersatz einen Anstieg der cFGF-23-Konzentration im Blut (Goebel et al. 2009). Auch in der vorliegenden Arbeit wurden am ersten postoperativen Tag besonders hohe Konzentrationen von cFGF-23 beobachtet. Der Einfluss des knöchernen Traumas auf die systemische cFGF-23-Konzentration könnte neben dem kleinen Patientenkollektiv ein Grund dafür sein, dass sich nur die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und nicht die perioperativ bestimmten cFGF-23-Konzentrationen zwischen den Patienten mit neu aufgetretener Fraktur und den übrigen Probanden signifikant unterschieden.

5.4 Grenzen der vorliegenden Arbeit

Die Konzentrationen von cFGF-23, Fetuin-A und Sclerostin wurden zu drei perioperativen Zeitpunkten im Blut bestimmt. Durchschnittlich zwei Jahre nach der Fraktur wurden das Ergebnis der Frakturheilung und die langfristige Rehabilitation evaluiert. Dieses Design ermöglichte es, die prognostische Bedeutung der absoluten Konzentrationen dieser Biomarker eruieren.

Die vorliegende Studie weist jedoch auch einige Schwächen auf. Das untersuchte Patientenkollektiv war relativ klein. Zudem konnte nicht von allen Teilnehmern ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Insbesondere an der freiwilligen bildgebenden Untersuchung nahmen nur wenige Patienten teil. Zudem konnten viele Probanden die funktionellen Tests (v.a. CRT und TST) nicht komplettieren, daher wurden die Ergebnisse dieser Tests nicht zur Erstellung der Variablen *körperliche Leistungsfähigkeit* verwendet. Weiterhin war die Subgruppe der Patienten, die eine neue Fraktur erlitten hatten, sehr klein.

Darüberhinaus war das Patientenkollektiv in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Medikation, Nikotin- und Alkoholkonsum zu heterogen, um diese als potenzielle Confounder zu eliminieren. Das gilt auch für in dieser Arbeit nicht bestimmte Laborwerte. Hier ist einerseits das CRP zu nennen, welches in vorangegangenen Studien negativ mit Fetuin-A korrelierte (Ketteler et al. 2003). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass neben der mechanischen Belastung und der Anzahl der Osteozyten weitere Faktoren (z.B. PTH und Calcitriol) an der Regulation der Sclerostinkonzentration beteiligt sind (Moester et al. 2010).

Die präoperative körperliche Funktion ist mit dem Outcome einer proximalen Femurfraktur assoziiert (Pajulammi et al. 2015). Es wäre daher von großem Vorteil gewesen, wenn man die Ausgangssituation (z.B. *körperliche Leistungsfähigkeit*, SSO) der Patienten vor der Fraktur gekannt hätte, um den Einfluss der Fraktur zu quantifizieren.

Außerdem hätte man durch Einbeziehung einer Kontrollgruppe (z.B. Patienten mit endprothetischer Versorgung bei Hüftgelenksarthrose), den Einfluss der Fraktur auf die Konzentrationen dieser Proteine von dem Einfluss des operativen Traumas unterscheiden können.

Auch die Erstellung und Gewichtung des *Summary Score of Outcome* muss kritisch hinterfragt werden, weil eine andere Gewichtung zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

5.5 Fazit und Ausblick

Postoperativ bestimmtes Fetuin-A könnte als prognostischer Marker für die langfristige funktionelle Rehabilitation nach einer osteoporotischen Fraktur des proximalen Femur verwendet werden. Allerdings sind die biologischen Mechanismen hinter dieser Assoziation unbekannt. Studien mit Tiermodellen könnten helfen sie aufzudecken. Zudem sind prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu verifizieren. Weiter-

hin könnte in klinischen Studien untersucht werden, ob diese Assoziation auch bei anderen Frakturentitäten vorliegt.

Die perioperativ bestimmten absoluten systemischen cFGF-23- und Sclerostinkonzentrationen eignen sich nicht als prognostische Marker für die langfristige funktionelle Rehabilitation. Sclerostin könnte jedoch als Verlaufsparemeter dienen. Präoperativ bestimmtes cFGF-23 könnte als Marker für die Verweildauer im Krankenhaus verwendet werden, auch wenn die Mechanismen hinter diesem Zusammenhang noch offen sind.

6 Zusammenfassung

Osteoporotische Frakturen des proximalen Femur sind mit hoher postoperativer Mortalität, Morbidität und langfristig mit eingeschränkter körperlicher Funktion assoziiert. Perioperative prognostischer Faktoren sind wichtig, um Patienten mit hohem Risiko für einen wahrscheinlich ungünstigen Krankheitsverlauf rechtzeitig zu identifizieren und präventive Maßnahmen einzuleiten.

Fetuin-A, Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) und Sclerostin spielen eine wichtige Rolle in der Physiologie bzw. Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels. In dieser Arbeit wurde erstmals die prognostische Bedeutung der perioperativ bestimmten systemischen Konzentrationen dieser Proteine für die langfristige funktionelle Rehabilitation nach operativer Versorgung einer osteoporotischen Fraktur des proximalen Femur untersucht.

Im Rahmen einer vorangegangenen Studie wurden 96 Patienten mit operationspflichtiger pertrochantärer Femurfraktur und/oder Schenkelhalsfraktur nach einem Niedrigrasanztrauma eingeschlossen und jetzt zu einer Nachuntersuchung eingeladen. Von diesen Patienten lagen jeweils die direkt präoperativ sowie die am ersten und fünften postoperativen Tag bestimmten systemischen Konzentrationen von Sclerostin, Fetuin-A und dem C-terminalen Fragment des FGF-23 (cFGF-23) vor. Weiterhin waren anthropometrische Charakteristika (Alter, Größe, Gewicht, BMI), perioperativ bestimmte Basislaborwerte (systemische Gesamteiweiß-, Phosphat-, Calciumkonzentrationen, eGFR) und die Dauer des Krankenhausaufenthalts bekannt.

1. Von 57 Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ($23,7 \pm 3,4$ Monate nach der Fraktur) noch lebten, nahmen 45 daran teil. Um die langfristige funktionelle Rehabilitation (bzw. das funktionelle Outcome) zu beurteilen, wurden anamnestische und klinische Daten (u.a. Gehstrecke, neu aufgetretene Frakturen) erhoben, vier funktionelle Tests (Timed up and go Test, Chair rising Test, Tandemstand Test, Bestimmung der Handkraft) durchgeführt und die Ergebnisse anhand von zwei neu eingeführten Variablen zusammengefasst und quantifiziert. Der *Summary Score of Outcome* (SSO) fasst die Ergebnisse der Nachuntersuchung unter hoher Gewichtung der funktionellen Komponente zusammen. Zudem wurde mithilfe einer Hauptkomponentenanalyse die Variable *körperliche Leistungsfähigkeit* eingeführt. Sie beruht auf der Gehstrecke, dem Ergebnis im Timed up and go Test und der Handkraft. Weiterhin erfolgte eine radiologische Kontrolle der Fraktur und

eine erneute Bestimmung der Konzentrationen von Fetuin-A, cFGF-23 und Sclerostin im Blut.

2. Die postoperativ bestimmten Konzentrationen von Fetuin-A waren positive und unabhängige Prädiktoren des SSO und der *körperlichen Leistungsfähigkeit*. Zudem bestand unter den Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebten, eine negative Korrelation zwischen der postoperativen Fetuin-A-Konzentration und der Dauer des Krankenhausaufenthalts.
3. Die prä- und postoperativ bestimmten absoluten Konzentrationen von cFGF-23 und Sclerostin waren keine unabhängigen Prädiktoren der *körperlichen Leistungsfähigkeit* und des SSO. Der Quotient aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration war jedoch positiv und unabhängig mit dem SSO und der *körperlichen Leistungsfähigkeit* assoziiert.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebten, wiesen nach Normierung auf die eGFR signifikant höhere präoperative cFGF-23-Konzentrationen als die Verstorbenen auf. Zudem korrelierte die präoperativ bestimmte Konzentration von cFGF-23 positiv und unabhängig von Alter und Nierenfunktion mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts. Die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gemessene cFGF-23-Konzentration war bei Patienten mit neu aufgetretener Fraktur signifikant höher als bei den übrigen Probanden.

4. Es zeigte sich, dass nur die postoperativ bestimmten Fetuin-A-Spiegel, jedoch nicht die perioperativ gemessenen cFGF-23- und Sclerostinkonzentrationen als prognostische Marker für die langfristige funktionelle Rehabilitation geeignet sind. Sclerostin könnte jedoch als Verlaufsparemeter und präoperativ bestimmtes cFGF-23 als prognostischer Marker für die Verweildauer im Krankenhaus verwendet werden. Weiterhin sind unsere Ergebnisse mit den Beobachtungen anderer Studien vereinbar, die cFGF-23 als einen Risikofaktor für Mortalität und das Auftreten von Frakturen bei älteren Menschen identifizierten.

Vor dem Hintergrund der kleinen Studienpopulation müssen die Ergebnisse dieser Arbeit in größeren prospektiven Studien verifiziert werden. Zudem sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Mechanismen hinter den hier postulierten Zusammenhängen zu eruieren.

7 Thesen

Osteoporotische Frakturen des proximalen Femur sind mit hoher postoperativer Mortalität und langfristig mit Morbidität, eingeschränkter körperlicher Funktion und Lebensqualität assoziiert. Prognostische Marker können helfen, Patienten mit einem wahrscheinlich ungünstigen Krankheitsverlauf rechtzeitig zu identifizieren und präventive Maßnahmen einzuleiten. In dieser Arbeit wurde erstmals die prognostische Bedeutung der prä- und postoperativ bestimmten systemischen Konzentrationen von Fetuin-A, dem C-terminalen Fragment des Fibroblast Growth Factor-23 (cFGF-23) und Sclerostin für das langfristige funktionelle Outcome einer operativ versorgten osteoporotischen Fraktur des proximalen Femur untersucht.

1. Die hier neu eingeführten Variablen *Summary Score of Outcome* und *körperliche Leistungsfähigkeit* sind Surrogatparameter der langfristigen funktionellen Rehabilitation.
2. Die postoperativ bestimmte Konzentration von Fetuin-A ist ein positiver und unabhängiger Prädiktor der langfristigen funktionellen Rehabilitation.
3. Die perioperativen Konzentrationen von Sclerostin und cFGF-23 eignen sich nicht als Prädiktoren der langfristigen funktionellen Rehabilitation.
4. Sclerostin eignet sich als Verlaufsparemeter nach proximaler Femurfraktur, da der Quotient aus der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und der präoperativ bestimmten Sclerostinkonzentration positiv und unabhängig mit dem funktionellen Outcome assoziiert ist.
5. Präoperativ bestimmtes cFGF-23 ist positiv mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts assoziiert.
6. Hohe cFGF-23-Konzentrationen sind mit hoher Mortalität und dem Auftreten von Frakturen assoziiert.

8 Literaturverzeichnis

Amrein, K., S. Amrein, C. Drexler, H. P. Dimai, H. Dobnig, K. Pfeifer, A. Tomaschitz, T. R. Pieber and A. Fahrleitner-Pammer (2012). "Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults." J Clin Endocrinol Metab **97**(1): 148-154.

Amrein, K., H. Dobnig, D. Wagner, C. Piswanger-Solkner, T. R. Pieber, S. Pilz, A. Tomaschitz, H. P. Dimai and A. Fahrleitner-Pammer (2014). "Sclerostin in institutionalized elderly women: associations with quantitative bone ultrasound, bone turnover, fractures, and mortality." J Am Geriatr Soc **62**(6): 1023-1029.

Arazi, H., E. Eghbali, T. Saeedi and R. Moghadam (2016). "The Relationship of Physical Activity and Anthropometric and Physiological Characteristics to Bone Mineral Density in Postmenopausal Women." J Clin Densitom(Epub ahead of print).

Ardawi, M. S., A. A. Rouzi, S. A. Al-Sibiani, N. S. Al-Senani, M. H. Qari and S. A. Mousa (2012). "High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study." J Bone Miner Res **27**(12): 2592-2602.

Ardawi, M. S., A. A. Rouzi and M. H. Qari (2012). "Physical activity in relation to serum sclerostin, insulin-like growth factor-1, and bone turnover markers in healthy premenopausal women: a cross-sectional and a longitudinal study." J Clin Endocrinol Metab **97**(10): 3691-3699.

Ärnlov, J., A. C. Carlsson, J. Sundstrom, E. Ingelsson, A. Larsson, L. Lind and T. E. Larsson (2013). "Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community." Kidney Int **83**(1): 160-166.

Balemans, W., M. Ebeling, N. Patel, E. Van Hul, P. Olson, M. Dioszegi, C. Lanza, W. Wuyts, J. Van Den Ende, P. Willems, A. F. Paes-Alves, S. Hill, M. Bueno, F. J. Ramos, P. Tacconi, F. G. Dikkers, C. Stratakis, K. Lindpaintner, B. Vickery, D. Foerzler and W. Van Hul (2001). "Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST)." Hum Mol Genet **10**(5): 537-543.

Baron, R. and E. Hesse (2012). "Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives." J Clin Endocrinol Metab **97**(2): 311-325.

Bäzgen, K., T. Westphal, P. Haar, G. Kundt, T. Mittlmeier and H. C. Schober (2013). "Population-based prospective study on the incidence of osteoporosis-associated fractures in a German population of 200,413 inhabitants." J Public Health (Oxf) **35**(2): 255-261.

Beauchet, O., C. Launay, L. de Decker, B. Fantino, A. Kabeshova and C. Annweiler (2013). "Who is at risk of long hospital stay among patients admitted

to geriatric acute care unit? Results from a prospective cohort study." J Nutr Health Aging **17**(8): 695-699.

Beben, T., J. H. Ix, M. G. Shlipak, M. J. Sarnak, L. F. Fried, A. N. Hoofnagle, M. Chonchol, B. R. Kestenbaum, I. H. de Boer and D. E. Rifkin (2016). "Fibroblast Growth Factor-23 and Frailty in Elderly Community-Dwelling Individuals: The Cardiovascular Health Study." J Am Geriatr Soc **64**(2): 270-276.

Beloosesky, Y., J. Grinblat, A. Pirotsky, A. Weiss and D. Hendel (2004). "Different C-reactive protein kinetics in post-operative hip-fractured geriatric patients with and without complications." Gerontology **50**(4): 216-222.

Bleibler, F., A. Konnopka, P. Benzinger, K. Rapp and H. H. König (2013). "The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany--a demographic simulation model." Osteoporos Int **24**(3): 835-847.

Bohannon, R. W. (2015). "Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **18**(5): 465-470.

Bolam, K. A., J. G. van Uffelen and D. R. Taaffe (2013). "The effect of physical exercise on bone density in middle-aged and older men: a systematic review." Osteoporos Int **24**(11): 2749-2762.

Bonewald, L. F. (2011). "The amazing osteocyte." J Bone Miner Res **26**(2): 229-238.

Brandi, M. L. (2009). "Microarchitecture, the key to bone quality." Rheumatology (Oxford) **48 Suppl 4**: iv3-8.

Bryant, M. J., W. G. Kernohan, J. R. Nixon and R. A. Mollan (1993). "A statistical analysis of hip scores." J Bone Joint Surg Br **75**(5): 705-709.

Brylka, L. and W. Jahnen-Dechent (2013). "The role of fetuin-A in physiological and pathological mineralization." Calcif Tissue Int **93**(4): 355-364.

Carpintero, P., J. R. Caeiro, R. Carpintero, A. Morales, S. Silva and M. Mesa (2014). "Complications of hip fractures: A review." World J Orthop **5**(4): 402-411.

Chailurkit, L., A. Kruavit, R. Rajatanavin and B. Ongphiphadhanakul (2011). "The relationship of fetuin-A and lactoferrin with bone mass in elderly women." Osteoporos Int **22**(7): 2159-2164.

D'Aubigne, R. M. and M. Postel (1954). "Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis." J Bone Joint Surg Am **36-A**(3): 451-475.

Deschaseaux, F., L. Sensebe and D. Heymann (2009). "Mechanisms of bone repair and regeneration." Trends Mol Med **15**(9): 417-429.

DVO. (2014). "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen ", from <http://www.dv-osteologie.org>.

Fink, H. A., P. Buzkova, P. S. Garimella, K. J. Mukamal, J. A. Cauley, J. R. Kizer, J. I. Barzilay, D. I. Jalal and J. H. Ix (2015). "Association of Fetuin-A With Incident Fractures in Community-Dwelling Older Adults: The Cardiovascular Health Study." *J Bone Miner Res* **30**(8): 1394-1402.

Fischer, D. C., A. Mischek, S. Wolf, A. Rahn, B. Salweski, G. Kundt and D. Haffner (2012). "Paediatric reference values for the C-terminal fragment of fibroblast-growth factor-23, sclerostin, bone-specific alkaline phosphatase and isoform 5b of tartrate-resistant acid phosphatase." *Ann Clin Biochem* **49**(Pt 6): 546-553.

Foss, N. B., M. T. Kristensen and H. Kehlet (2006). "Prediction of postoperative morbidity, mortality and rehabilitation in hip fracture patients: the cumulated ambulation score." *Clin Rehabil* **20**(8): 701-708.

Galembeck, F. and J. R. Cann (1974). "Fetuin as a trypsin inhibitor." *Arch Biochem Biophys* **164**(1): 326-331.

Gaudio, A., P. Pennisi, C. Bratengeier, V. Torrisi, B. Lindner, R. A. Mangiafico, I. Pulvirenti, G. Hawa, G. Tringali and C. E. Fiore (2010). "Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss." *J Clin Endocrinol Metab* **95**(5): 2248-2253.

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2013). "Knochendichtemessung künftig bei weiteren Indikationen Kassenleistung." Retrieved April 20th, 2016, from <http://www.g-ba.de>.

Glaser, D. L. and F. S. Kaplan (1997). "Osteoporosis. Definition and clinical presentation." *Spine (Phila Pa 1976)* **22**(24 Suppl): 12S-16S.

Glass, D. A., 2nd, P. Bialek, J. D. Ahn, M. Starbuck, M. S. Patel, H. Clevers, M. M. Taketo, F. Long, A. P. McMahon, R. A. Lang and G. Karsenty (2005). "Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation." *Dev Cell* **8**(5): 751-764.

Goebel, S., J. Lienau, U. Rammoser, L. Seefried, K. F. Wintgens, J. Seufert, G. Duda, F. Jakob and R. Ebert (2009). "FGF23 is a putative marker for bone healing and regeneration." *J Orthop Res* **27**(9): 1141-1146.

Gumieiro, D. N., B. P. Murino Rafacho, B. L. Buzati Pereira, K. A. Cavallari, S. E. Tanni, P. S. Azevedo, B. F. Polegato, L. A. Mamede Zornoff, D. I. Dinahane, K. G. Innocenti Dinahane, G. J. Cacao Pereira, S. A. de Paiva and M. F. Minicucci (2015). "Vitamin D serum levels are associated with handgrip strength but not

with muscle mass or length of hospital stay after hip fracture." Nutrition **31**(7-8): 931-934.

Guralnik, J. M., E. M. Simonsick, L. Ferrucci, R. J. Glynn, L. F. Berkman, D. G. Blazer, P. A. Scherr and R. B. Wallace (1994). "A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission." J Gerontol **49**(2): M85-94.

Gutierrez, O. M., M. Mannstadt, T. Isakova, J. A. Rauh-Hain, H. Tamez, A. Shah, K. Smith, H. Lee, R. Thadhani, H. Juppner and M. Wolf (2008). "Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis." N Engl J Med **359**(6): 584-592.

Haddad, R. J., Thomas C. Skalley, Stephen D. Cook, Mark R. Brinker Jessica Cheramie, Richard Meyer, John Missry (1990). "Clinical and Roentgenographic Evaluation of Noncemented Porous-Coated Anatomic Medullary Locking (AML) and Porous-Coated Anatomic (PCA) Total Hip Arthroplasties." Clin Orthop Relat Res **258**: 176-182.

Hadji, P., S. Klein, H. Gothe, B. Haussler, T. Kless, T. Schmidt, T. Steinle, F. Verheyen and R. Linder (2013). "The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data." Dtsch Arztebl Int **110**(4): 52-57.

Harris, W. H. (1969). "Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation." J Bone Joint Surg Am **51**(4): 737-755.

Haussler, B., H. Gothe, D. Gol, G. Glaeske, L. Pientka and D. Felsenberg (2007). "Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study." Osteoporos Int **18**(1): 77-84.

Herlyn, P. K., N. Cornelius, D. Haffner, F. Zaage, C. Kasch, H. C. Schober, T. Mittlmeier and D. C. Fischer (2016). "Fibroblast Growth Factor-23, Sclerostin, and Bone Microarchitecture in Patients With Osteoporotic Fractures of the Proximal Femur: A Cross-sectional Study." J Clin Densitom **19**(2): 192-201.

Hermans, M. M., V. Brandenburg, M. Ketteler, J. P. Kooman, F. M. van der Sande, E. W. Boeschoten, K. M. Leunissen, R. T. Krediet and F. W. Dekker (2007). "Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients." Kidney Int **72**(2): 202-207.

Hochberg, M. C., J. Williamson, E. A. Skinner, J. Guralnik, J. D. Kasper and L. P. Fried (1998). "The prevalence and impact of self-reported hip fracture in elderly community-dwelling women: the Women's Health and Aging Study." Osteoporos Int **8**(4): 385-389.

Hofbauer, L. C., C. Hamann and P. R. Ebeling (2010). "Approach to the patient with secondary osteoporosis." Eur J Endocrinol **162**(6): 1009-1020.

Holt, G., R. Smith, K. Duncan, J. D. Hutchison, A. Gregori and D. Reid (2012). "Outcome after sequential hip fracture in the elderly." J Bone Joint Surg Am **94**(19): 1801-1808.

Icks, A., W. Arend, C. Becker, K. Rapp, P. Jungbluth and B. Haastert (2013). "Incidence of hip fractures in Germany, 1995-2010." Arch Osteoporos **8**: 140.

Ito, N., S. Fukumoto, Y. Takeuchi, T. Yasuda, Y. Hasegawa, F. Takemoto, T. Tajima, K. Dobashi, Y. Yamazaki, T. Yamashita and T. Fujita (2005). "Comparison of two assays for fibroblast growth factor (FGF)-23." J Bone Miner Metab **23**(6): 435-440.

Iwamoto, J. and Y. Sato (2014). "Eldecacitol improves chair-rising time in postmenopausal osteoporotic women treated with bisphosphonates." Ther Clin Risk Manag **10**: 51-59.

Ix, J. H., C. L. Wassel, D. C. Bauer, D. Toroian, F. A. Tylavsky, J. A. Cauley, T. B. Harris, P. A. Price, S. R. Cummings, M. G. Shlipak and A. B. C. S. Health (2009). "Fetuin-A and BMD in older persons: the Health Aging and Body Composition (Health ABC) study." J Bone Miner Res **24**(3): 514-521.

Jahnen-Dechent, W., C. Schafer, M. Ketteler and M. D. McKee (2008). "Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification." J Mol Med (Berl) **86**(4): 379-389.

Kanda, E., M. Yoshida and S. Sasaki (2012). "Applicability of fibroblast growth factor 23 for evaluation of risk of vertebral fracture and chronic kidney disease-mineral bone disease in elderly chronic kidney disease patients." BMC Nephrol **13**: 122.

Kanis, J. A., L. J. Melton, 3rd, C. Christiansen, C. C. Johnston and N. Khaltaev (1994). "The diagnosis of osteoporosis." J Bone Miner Res **9**(8): 1137-1141.

Kearns, A. E., S. Khosla and P. J. Kostenuik (2008). "Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease." Endocr Rev **29**(2): 155-192.

Ketteler, M., P. Bongartz, R. Westenfeld, J. E. Wildberger, A. H. Mahnken, R. Bohm, T. Metzger, C. Wanner, W. Jahnen-Dechent and J. Floege (2003). "Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study." Lancet **361**(9360): 827-833.

Krishnan, M., S. Beck, W. Havelock, E. Eeles, R. E. Hubbard and A. Johansen (2014). "Predicting outcome after hip fracture: using a frailty index to integrate comprehensive geriatric assessment results." Age Ageing **43**(1): 122-126.

Kristensen, P. K., T. M. Thillemann and S. P. Johnsen (2014). "Is bigger always better? A nationwide study of hip fracture unit volume, 30-day mortality, quality of in-hospital care, and length of hospital stay." Med Care **52**(12): 1023-1029.

Kuro-o, M. (2008). "Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts." Trends Endocrinol Metab **19**(7): 239-245.

Lane, N. E., N. Parimi, M. Corr, W. Yao, J. A. Cauley, C. M. Nielson, J. H. Ix, D. Kado and E. Orwoll (2013). "Association of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) and incident fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study." J Bone Miner Res **28**(11): 2325-2332.

Laughlin, G. A., E. Barrett-Connor, K. M. Cummins, L. B. Daniels, C. L. Wassel and J. H. Ix (2013). "Sex-specific association of fetuin-A with type 2 diabetes in older community-dwelling adults: the Rancho Bernardo study." Diabetes Care **36**(7): 1994-2000.

Lebreton, J. P., F. Joisel, J. P. Raoult, B. Lannuzel, J. P. Rogez and G. Humbert (1979). "Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant." J Clin Invest **64**(4): 1118-1129.

Levey, A. S., J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers and D. Roth (1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." Ann Intern Med **130**(6): 461-470.

Li, X., M. S. Ominsky, Q. T. Niu, N. Sun, B. Daugherty, D. D'Agostin, C. Kurahara, Y. Gao, J. Cao, J. Gong, F. Asuncion, M. Barrero, K. Warmington, D. Dwyer, M. Stolina, S. Morony, I. Sarosi, P. J. Kostenuik, D. L. Lacey, W. S. Simonet, H. Z. Ke and C. Paszty (2008). "Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength." J Bone Miner Res **23**(6): 860-869.

Li, X., Y. Zhang, H. Kang, W. Liu, P. Liu, J. Zhang, S. E. Harris and D. Wu (2005). "Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling." J Biol Chem **280**(20): 19883-19887.

Lin, C., X. Jiang, Z. Dai, X. Guo, T. Weng, J. Wang, Y. Li, G. Feng, X. Gao and L. He (2009). "Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling." J Bone Miner Res **24**(10): 1651-1661.

Liu, S., A. Gupta and L. D. Quarles (2007). "Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization." Curr Opin Nephrol Hypertens **16**(4): 329-335.

Loots, G. G., M. Kneissel, H. Keller, M. Baptist, J. Chang, N. M. Collette, D. Ovcharenko, I. Plajzer-Frick and E. M. Rubin (2005). "Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease." Genome Res **15**(7): 928-935.

Lorentzon, M. and S. R. Cummings (2015). "Osteoporosis: the evolution of a diagnosis." J Intern Med **277**(6): 650-661.

Mangram, A., P. Moeser, M. G. Corneille, L. J. Prokuski, N. Zhou, J. Sohn, S. Chaliki, O. F. Oguntodu and J. K. Dzandu (2014). "Geriatric trauma hip fractures: is there a difference in outcomes based on fracture patterns?" World J Emerg Surg **9**(1): 59.

Marottoli, R. A., L. F. Berkman and L. M. Cooney, Jr. (1992). "Decline in physical function following hip fracture." J Am Geriatr Soc **40**(9): 861-866.

Maxwell, M. J., C. G. Moran and I. K. Moppett (2008). "Development and validation of a preoperative scoring system to predict 30 day mortality in patients undergoing hip fracture surgery." Br J Anaesth **101**(4): 511-517.

McClung, M. R., A. Grauer, S. Boonen, M. A. Bolognese, J. P. Brown, A. Diez-Perez, B. L. Langdahl, J. Y. Reginster, J. R. Zanchetta, S. M. Wasserman, L. Katz, J. Maddox, Y. C. Yang, C. Libanati and H. G. Bone (2014). "Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density." N Engl J Med **370**(5): 412-420.

Mirza, M. A., M. K. Karlsson, D. Mellstrom, E. Orwoll, C. Ohlsson, O. Ljunggren and T. E. Larsson (2011). "Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and fracture risk in elderly men." J Bone Miner Res **26**(4): 857-864.

Miyamoto, R. G., K. M. Kaplan, B. R. Levine, K. A. Egol and J. D. Zuckerman (2008). "Surgical management of hip fractures: an evidence-based review of the literature. I: femoral neck fractures." J Am Acad Orthop Surg **16**(10): 596-607.

Mödder, U. I., K. A. Hoey, S. Amin, L. K. McCready, S. J. Achenbach, B. L. Riggs, L. J. Melton, 3rd and S. Khosla (2011). "Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men." J Bone Miner Res **26**(2): 373-379.

Moester, M. J., S. E. Papapoulos, C. W. Lowik and R. L. van Bezooijen (2010). "Sclerostin: current knowledge and future perspectives." Calcif Tissue Int **87**(2): 99-107.

Mori, K., M. Emoto and M. Inaba (2011). "Fetuin-A: a multifunctional protein." Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov **5**(2): 124-146.

Morse, L. R., S. Sudhakar, V. Danilack, C. Tun, A. Lazzari, D. R. Gagnon, E. Garshick and R. A. Battaglini (2012). "Association between sclerostin and bone density in chronic spinal cord injury." J Bone Miner Res **27**(2): 352-359.

Mosfeldt, M., O. B. Pedersen, T. Riis, H. O. Worm, S. Mark, H. L. Jorgensen, B. R. Duus and J. B. Lauritzen (2012). "Value of routine blood tests for prediction of mortality risk in hip fracture patients." Acta Orthop **83**(1): 31-35.

Neuman, M. D., P. R. Rosenbaum, J. M. Ludwig, J. R. Zubizarreta and J. H. Silber (2014). "Anesthesia technique, mortality, and length of stay after hip fracture surgery." JAMA **311**(24): 2508-2517.

Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D. and Therapy (2001). "Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy." JAMA **285**(6): 785-795.

O'Daly, B. J., J. C. Walsh, J. F. Quinlan, G. A. Falk, R. Stapleton, W. R. Quinlan and S. K. O'Rourke (2010). "Serum albumin and total lymphocyte count as predictors of outcome in hip fractures." Clin Nutr **29**(1): 89-93.

Pajulammi, H. M., H. K. Pihlajamaki, T. H. Luukkaala and M. S. Nuotio (2015). "Pre- and perioperative predictors of changes in mobility and living arrangements after hip fracture--a population-based study." Arch Gerontol Geriatr **61**(2): 182-189.

Penido, M. G. and U. S. Alon (2012). "Phosphate homeostasis and its role in bone health." Pediatr Nephrol **27**(11): 2039-2048.

Podsiadlo, D. and S. Richardson (1991). "The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons." J Am Geriatr Soc **39**(2): 142-148.

Poniatowski, L. A. and P. Wojdasiewicz (2015). "Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications." Mediators Inflamm **2015**: 137823.

Poole, K. E., R. L. van Bezooijen, N. Loveridge, H. Hamersma, S. E. Papapoulos, C. W. Lowik and J. Reeve (2005). "Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation." FASEB J **19**(13): 1842-1844.

Price, P. A., D. Toroian and J. E. Lim (2009). "Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin." J Biol Chem **284**(25): 17092-17101.

Raisz, L. G. (2005). "Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects." J Clin Invest **115**(12): 3318-3325.

Recker, R. R., C. T. Benson, T. Matsumoto, M. A. Bolognese, D. A. Robins, J. Alam, A. Y. Chiang, L. Hu, J. H. Krege, H. Sowa, B. H. Mitlak and S. L. Myers (2015). "A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density." J Bone Miner Res **30**(2): 216-224.

Roth, T., C. Kammerlander, M. Gosch, T. J. Luger and M. Blauth (2010). "Outcome in geriatric fracture patients and how it can be improved." Osteoporos Int **21**(Suppl 4): S615-619.

Sambrook, P. and C. Cooper (2006). "Osteoporosis." Lancet **367**(9527): 2010-2018.

Sandhu, S. K. and G. Hampson (2011). "The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis." J Clin Pathol **64**(12): 1042-1050.

Sattui, S. E. and K. G. Saag (2014). "Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment." Nat Rev Endocrinol **10**(10): 592-602.

Schäfer, C., A. Heiss, A. Schwarz, R. Westenfeld, M. Ketteler, J. Floege, W. Muller-Esterl, T. Schinke and W. Jahn-Dechent (2003). "The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification." J Clin Invest **112**(3): 357-366.

Scott, D., P. McLaughlin, G. C. Nicholson, P. R. Ebeling, A. L. Stuart, D. Kay and K. M. Sanders (2015). "Changes in gait performance over several years are associated with recurrent falls status in community-dwelling older women at high risk of fracture." Age Ageing **44**(2): 287-293.

Sedlar, M., J. Kvasnicka, Z. Krska, T. Tomankova and A. Linhart (2015). "Early and subacute inflammatory response and long-term survival after hip trauma and surgery." Arch Gerontol Geriatr **60**(3): 431-436.

Seto, J., B. Busse, H. S. Gupta, C. Schäfer, S. Krauss, J. W. C. Dunlop, A. Masic, M. Kerschnitzki, P. Zaslansky, P. Boesecke, P. Catalá-Lehnen, T. Schinke, P. Fratzl and W. Jahn-Dechent (2012). "Accelerated Growth Plate Mineralization and Foreshortened Proximal Limb Bones in Fetuin-A Knockout Mice." PLoS ONE **7**(10): e47338.

Siris, E. S., R. Adler, J. Bilezikian, M. Bolognese, B. Dawson-Hughes, M. J. Favus, S. T. Harris, S. M. Jan de Beur, S. Khosla, N. E. Lane, R. Lindsay, A. D. Nana, E. S. Orwoll, K. Saag, S. Silverman and N. B. Watts (2014). "The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group." Osteoporos Int **25**(5): 1439-1443.

Spatz, J. M., E. E. Fields, E. W. Yu, P. Divieti Pajevic, M. L. Bouxsein, J. D. Sibonga, S. R. Zwart and S. M. Smith (2012). "Serum sclerostin increases in healthy adult men during bed rest." J Clin Endocrinol Metab **97**(9): E1736-1740.

Spatz, J. M., M. N. Wein, J. H. Gooi, Y. Qu, J. L. Garr, S. Liu, K. J. Barry, Y. Uda, F. Lai, C. Dedic, M. Balcells-Camps, H. M. Kronenberg, P. Babij and P. D. Pajevic (2015). "The Wnt Inhibitor Sclerostin Is Up-regulated by Mechanical Unloading in Osteocytes in Vitro." J Biol Chem **290**(27): 16744-16758.

Srinivas, P. R., A. S. Wagner, L. V. Reddy, D. D. Deutsch, M. A. Leon, A. S. Goustin and G. Grunberger (1993). "Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level." Mol Endocrinol **7**(11): 1445-1455.

Statistisches Bundesamt. (2009). "Mikrozensus 2009 Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung." Retrieved May 10th, 2013, from <http://www.destatis.de>.

Statistisches Bundesamt. (2016). "13. koordinierte Bevölkerungsvoraberechnung für Deutschland." Retrieved January 30th, 2016, from <http://www.destatis.de>.

Stenvinkel, P., K. Wang, A. R. Qureshi, J. Axelsson, R. Pecoits-Filho, P. Gao, P. Barany, B. Lindholm, T. Jogestrand, O. Heimbürger, C. Holmes, M. Schalling and L. Nordfors (2005). "Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin." Kidney Int **67**(6): 2383-2392.

Suda, T., N. Takahashi, N. Udagawa, E. Jimi, M. T. Gillespie and T. J. Martin (1999). "Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families." Endocr Rev **20**(3): 345-357.

Swallow, C. J., E. A. Partridge, J. C. Macmillan, T. Tajirian, G. M. DiGuglielmo, K. Hay, M. Szweras, W. Jahnen-Dechent, J. L. Wrana, M. Redston, S. Gallinger and J. W. Dennis (2004). "alpha2HS-glycoprotein, an antagonist of transforming growth factor beta in vivo, inhibits intestinal tumor progression." Cancer Res **64**(18): 6402-6409.

Szulc, P., C. Bertholon, O. Borel, F. Marchand and R. Chapurlat (2013). "Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis from the MINOS study." J Bone Miner Res **28**(4): 855-864.

Szweras, M., D. Liu, E. A. Partridge, J. Pawling, B. Sukhu, C. Clokie, W. Jahnen-Dechent, H. C. Tenenbaum, C. J. Swallow, M. D. Grynpas and J. W. Dennis (2002). "alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling." J Biol Chem **277**(22): 19991-19997.

Toroian, D., J. E. Lim and P. A. Price (2007). "The size exclusion characteristics of type I collagen: implications for the role of noncollagenous bone constituents in mineralization." J Biol Chem **282**(31): 22437-22447.

Triffitt, J. T., U. Gebauer, B. A. Ashton, M. E. Owen and J. J. Reynolds (1976). "Origin of plasma alpha2HS-glycoprotein and its accumulation in bone." Nature **262**(5565): 226-227.

Urakawa, I., Y. Yamazaki, T. Shimada, K. Iijima, H. Hasegawa, K. Okawa, T. Fujita, S. Fukumoto and T. Yamashita (2006). "Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23." Nature **444**(7120): 770-774.

van Husen, M., A. K. Fischer, A. Lehnhardt, I. Klaassen, K. Moller, D. E. Muller-Wiefel and M. J. Kemper (2010). "Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease." Kidney Int **78**(2): 200-206.

van Oss, C. J., P. M. Bronson and J. R. Border (1975). "Changes in the serum alpha glycoprotein distribution in trauma patients." J Trauma **15**(5): 451-455.

Venkatesan, M., R. P. Smith, S. Balasubramanian, A. Khan, C. E. Uzoigwe, T. J. Coats and S. Godsiff (2015). "Serum lactate as a marker of mortality in patients with hip fracture: A prospective study." Injury **46**(11): 2201-2205.

Wainwright, S. A., L. M. Marshall, K. E. Ensrud, J. A. Cauley, D. M. Black, T. A. Hillier, M. C. Hochberg, M. T. Vogt, E. S. Orwoll and G. Study of Osteoporotic Fractures Research (2005). "Hip fracture in women without osteoporosis." J Clin Endocrinol Metab **90**(5): 2787-2793.

Wang, H., Y. Yoshiko, R. Yamamoto, T. Minamizaki, K. Kozai, K. Tanne, J. E. Aubin and N. Maeda (2008). "Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro." J Bone Miner Res **23**(6): 939-948.

Weikert, C., N. Stefan, M. B. Schulze, T. Pischon, K. Berger, H. G. Joost, H. U. Haring, H. Boeing and A. Fritsche (2008). "Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke." Circulation **118**(24): 2555-2562.

Wigger, M., J. Schaible, J. Muscheites, G. Kundt, D. Haffner and D. C. Fischer (2009). "Fetuin-A serum concentrations in healthy children." Ann Clin Biochem **46**(Pt 6): 511-513.

Wolf, M. (2012). "Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease." Kidney Int **82**(7): 737-747.

Xu, Y., M. Xu, Y. Bi, A. Song, Y. Huang, Y. Liu, Y. Wu, Y. Chen, W. Wang, X. Li and G. Ning (2011). "Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese." Atherosclerosis **216**(1): 180-186.

Yoshiko, Y., H. Wang, T. Minamizaki, C. Ijuin, R. Yamamoto, S. Suemune, K. Kozai, K. Tanne, J. E. Aubin and N. Maeda (2007). "Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23." Bone **40**(6): 1565-1573.

9 Anhang

9.1 Harris Hip Score

Schmerz

Kein Schmerz		44
Leichte Schmerzen	Gelegentliche Beschwerden oder geringgradige Schmerzwahrnehmung, die Aktivität ist nicht behindert	40
Geringe Schmerzen	Keine Auswirkung auf die durchschnittliche Aktivität, selten mäßige Schmerzen nach ungewohnten Tätigkeiten, gelegentlich z.B. Aspirin	30
Mäßige Schmerzen	Schmerz erträglich, regelmäßige Arbeit möglich, jedoch Behinderung bei gewöhnlicher Aktivität, gelegentlich stärkere Analgetika erforderlich	20
Deutliche Schmerzen	Starke gelegentlich auftretende und wieder vergehende Schmerzen, ernstliche Einschränkung des Aktivitätsniveaus, starker Schmerzmittel	10
Starke Schmerzen	Starker Schmerz auch im Bett, der Schmerz zwingt den Patienten überwiegend im Bett zu bleiben, schwerste Beeinträchtigung	0

Gehhilfe

Keine	11
Einzelner Stock für längere Strecken	7
Einzelner Stock für die meiste Zeit	5
Eine Unterarm-Gehstütze	3
Zwei Stöcke	2
Zwei Unterarm-Gehstützen oder Gehunfähigkeit	0

Gehstrecke

Unbegrenzt	11
Zwei Kilometer	8
200m bis 500m	5
Nur in der Wohnung	2
Bett oder Stuhl	0

Treppen steigen

Leicht möglich	4
Möglich mit Geländer	2
Mit Schwierigkeiten möglich	1
Treppensteigen unmöglich	0

Öffentliche Verkehrsmittel

Patient ist in der Lage, öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen	1
---	---

Sitzen

Patient kann bequem auf jedem Stuhl für 1 Stunde sitzen	5
Patient kann bequem auf einem hohen Stuhl für eine halbe Stunde sitzen	3
Patient ist nicht in der Lage, auf irgendeinem Stuhl bequem zu sitzen	0

Schuhe und Strümpfe

Patient kann ohne weiteres Strümpfe anziehen und Schuhe binden	4
Patient kann unter Schwierigkeiten Strümpfe anziehen und Schuhe binden	2
Patient ist nicht in der Lage, Schuhe oder Strümpfe anzuziehen	3

Hinken

Kein Hinken	1
Leichtes Hinken	8
Mäßiges Hinken	5
Schweres Hinken	0

Fehlstellungen

Keine fixierte Abduktion $\geq 10^\circ$	1
Keine fixierte Innenrotation $\geq 10^\circ$	1
Keine fixierte Flexion $\geq 30^\circ$	1
Beinlängendifferenz $< 3,2$ cm	1

Totaler Bewegungsumfang von betroffener Hüfte

210° - 300°	5
160° - 209°	4
100° - 159°	3
60° - 99°	2
30° - 59°	1
0° - 29°	0

Harris Hip Score:.....

0-70	Schlechtes Ergebnis
71-80	Befriedigendes Ergebnis
80-89	Gutes Ergebnis
90-100	Exzellentes Ergebnis

9.2 Merle d'Aubigné und Postel Score

Schmerz

Schmerz ist intensiv und dauerhaft	0
starker Schmerz, besonders nachts	1
Schmerz ist stark beim Laufen, führt zu Aktivitätseinschränkung	2
Schmerz ist bei geringer Aktivität tolerierbar	3

Leichter Schmerz beim Gehen verschwindet beim Ausruhen	4
Schmerz ist unregelmäßig und leicht, keine Aktivitätseinschränkung	5
Kein Schmerz	6

Möglichkeit zu Gehen

Nicht möglich	0
Nur mit Unterarmgehstützen (Rollator)	1
Nur mit Stock	2
Mit einem Stock, weniger als eine Stunde; ohne Stock nur mit Schwierigkeiten	3
Lange Zeit mit einem Stock, kurze Zeit ohne Stock mit Hinken	4
Ohne Stock, jedoch mit unwesentlichem Hinken	5
Normal	6

Beweglichkeit

Ankylose mit schlechter Position der Hüfte	0
Keine Beweglichkeit; Schmerz oder leichte Deformität	1
Flexion <40°	2
Flexion 40-60°	3
Flexion 60-80°, Patient kann seinen Fuß erreichen	4
Flexion 80-90°, Abduktion bis zu 15°	5
Flexion > 90°, Abduktion bis 30°	6

Merle d'Aubigé und Postel Score:.....

0-8	Schlechtes Ergebnis
9-12	Mäßiges Ergebnis
13-16	Gutes Ergebnis
17-18	Sehr gutes Ergebnis

9.3 Signifikante Korrelationen zwischen dem *Summary Score of Outcome* und den Ergebnissen der Nachuntersuchung

	<i>Summary Score of Outcome</i>
<i>körperliche Leistungsfähigkeit</i>	0.92**
HHS	0.86**
MAPS	0.81**
Gehstrecke	0.85**
TUG	-0.84**
CRT	-0.71**
TST	0.57**
HGS	0.76**
ROM	
NPRS	

Korrelationskoeffizienten nach Spearman. ** $p < 0,01$

Abkürzungen: HHS, Harris Hip Score; MAPS, Merle d'Aubigé und Postel Score; TUG, Timed up and go Test; CRT, Chair rising Test; TST, Tandemstand Test; HGS, Handgrip Strength; ROM, Range of Movement; NPRS, Numeric Pain Rating Scale.

9.4 Signifikante Korrelationen zwischen der *körperlichen Leistungsfähigkeit* und den Ergebnissen der Nachuntersuchung

	<i>körperliche Leistungsfähigkeit</i>
HHS	0.75**
MAPS	0.74**
Gehstrecke	0.85**
TUG	-0.93**
CRT	-0.66**
TST	0.65**
HGS	0.89**
ROM	
NPRS	

Korrelationskoeffizienten nach Spearman. ** $p < 0,01$

Abkürzungen: HHS, Harris Hip Score; MAPS, Merle d'Aubigé und Postel Score; TUG, Timed up and go Test; CRT, Chair rising Test; TST, Tandemstand Test; HGS, Handgrip Strength; ROM, Range of Movement; NPRS, Numeric Pain Rating Scale.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier für die Vergabe und Betreuung des Themas, das mir sowohl einen Einblick in die Unfallchirurgie als auch die Arbeit im Labor ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. med. Hauenstein und dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie möchte ich für bildgebende Diagnostik danken.

Frau PD Dr. rer. nat. habil. Dagmar-Christiane Fischer und Herrn Dr. med. Philipp Herlyn danke ich für Ihre stetige Unterstützung und Betreuung der Studie. Durch wertvolle Anregung, konstruktive Kritik und ihren kompetente Rat haben sie wichtigen Anteil zum Gelingen meiner Arbeit geleistet.

Norina Cornelius danke ich für ihren Rat und die Bereitstellung der perioperativen Daten, ohne die ich meine Arbeit nicht hätte schreiben können.

Für ihre sachkundige Hilfe möchte ich mich bei Anja Rahn, Dr. rer. nat. Jens Rabenstein und allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Experimentelle Pädiatrie der Universitätsmedizin Rostock bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei den Pflegekräften der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock und den Pflegeheimen in Rostock und Umgebung bedanken, die mich bei der Organisation der Nachuntersuchung tatkräftig unterstützt haben.

Großen Anteil an meiner Arbeit tragen auch die untersuchten Patienten selbst, die für die Teilnahme an der Nachuntersuchung zum Teil eine mühsame Anreise auf sich nahmen.

Ein besonderer Dank soll meinen Eltern und Großeltern gelten, die mir mein Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Claas Jasper Steffen, geboren am 01.10.1988 in Preetz, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Prognostische Bedeutung von Fetuin-A, FGF-23 und Sclerostin für die langfristige Rehabilitation nach operativer Versorgung einer osteoporotischen Fraktur des proximalen Femur“

unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier und Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. Dagmar-Christiane Fischer selbstständig und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Quellen verfasst habe. Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Rostock, den

Jasper Steffen

12 Lebenslauf